

د. هانی خلیل رزق

# الجنة يوم البشري وأخلاقياته

جينات النوع البشري وجينات الفرد البشري



أفاق معرفة متجددة  
www.fikr.com



**لتحميل أنواع الكتب راجع: (مُنْتَدَى إِقْرَأَ الثَّقَافِي)**

پراي دانلود کتابهای مختلف مراجعه: (منتدی اقرأ الثقافی)

بۆدابه زاندنی جوهرها کتیب: سەردانی: (مُنْتَدَى إِقْرَأَ الثَّقَافِي)

**[www.iqra.ahlamontada.com](http://www.iqra.ahlamontada.com)**



**[www.iqra.ahlamontada.com](http://www.iqra.ahlamontada.com)**

**للكتب ( کوردی , عربي , فارسي )**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

---

# الجينوم البشري وأخلاقياته

---

جينات النوع البشري وجينات الفرد البشري



الجينوم البشري وأخلاقياته: جينات النوع البشري

وجينات الفرد البشري/ هاني خليل رزق . - دمشق:

دار الفكر ٢٠٠٧ . - ٥٠٤ ص؛ ٢٨ سم.

ردمك 1-59239-645-3 .

١- ٥٧٤,٨٧ رزق ج ٢- ٥٧٣,٢١٠٧ رزق ج

٣- العنوان ٤- رزق

مكتبة الأسد



الدكتور هاني خليل رزق

---

# الجينوم البشري وأخلاقياته

---

جينات النوع البشري وجينات الفرد البشري







الرقم الاصطلاحي: ٢٠٠٧,٠٣٢  
الرقم الدولي: ISBN: 1-59239-645-3  
الرقم الموضوعي: ٥٧٠  
الموضوع: علوم الحياة  
العنوان: الجينوم البشري وأخلاقياته  
جينات النوع البشري وجينات الفرد البشري  
التأليف: د. هاني خليل رزق  
صورة الغلاف: من بداية المرجع 3 :  
(Watson, J.D., "DAN: The Secret of Life")  
التنفيذ الطباعي: دار الفكر - دمشق  
عدد الصفحات: ٥٠٤ ص  
قياس الصفحة: ٢٨×٢٠ سم  
عدد النسخ: ١٠٠٠ نسخة  
جميع الحقوق محفوظة  
يمنع طبع هذا الكتاب أو جزء منه بكل  
طرق الطبع والتصوير والنقل والترجمة  
والتسجيل المرئي والمسموع والحاسوبي وغيرها  
من الحقوق إلا بإذن خطي من  
دار الفكر بدمشق  
برامكة مقابل مركز الانطلاق الموحد  
ص.ب: (٩٦٢) دمشق-سورية  
فاكس: ٢٢٣٩٧١٦  
هاتف: ٢٢٣٩٧١٧ - ٢٢١١١٦٦  
[Http://www.fikr.com](http://www.fikr.com)  
e-mail: [info@fikr.com](mailto:info@fikr.com)

الطبعة الأولى  
جمادى الأولى ١٤٢٨ هـ  
أيار (مايو) ٢٠٠٧ م



## إلى طلابي الأعزاء

لأنهم لم يَدَّخروا جُهداً في البحث عن الحقيقة، وفي احترامهم لها.

ولأنني أعتزُّ بمحبتهم. لقد أعطوني أكثر مما أعطيتهم:

أعطيتهم جزءاً ضئيلاً من المعرفة العلمية، فأعطوني المحبة كلها.

إلى:

ليلي و سامر و رندة

لما قدموه من محبة و نصحية و عزم

***"Le seul gage du savoir est le pouvoir,  
pouvoir de faire ou pouvoir de prédire,  
tout le reste est littérature."***

***Variété. Questions de poésie***

***Paul Valéry (1871-1945)***

**«إنَّ الضمان الوحيد للمعرفة هو المقدرة؛  
المقدرة على الفعل، أو المقدرة على التنبؤ،  
كل ما تبقى مجرد أدبيات»**

**«بول فاليري» (1871-1945)**



## المحتوى

17	التعريف بالكتاب .....
21	الفصل الأول : تعريف الجينوم البشري .....
21	1. 1. النمط الجيني والنمط الظاهري .....
22	1. 2. تعريف الجين .....
31	1. 3. جينات RNA واسمات ما بعد الجينات .....
35	الفصل الثاني : التاريخ التطوري للجينوم البشري .....
35	2. 1. مقدمة عامة .....
51	2. 2. نظرية التطور الموجه .....
51	2. 2. 1. نشوء المادة .....
66	2. 2. 2. نشوء الحياة .....
69	2. 2. 3. الجزيئات الأساس .....
71	2. 2. 4. جزيء الحياة؛ جزيء RNA .....
76	2. 2. 5. عالم ماكينة التنسخ؛ عالم DNA .....
77	2. 2. 6. مكونات الجينوم البشري .....
81	الفصل الثالث : التّقانة في الجينوم البشري .....
81	3. 1. مقدمة عامة .....
84	3. 2. سَلْسَلَة الجينوم البشري .....
85	3. 2. 1. إنزيمات التقيد .....



87	3. 2. 2. تقنيات السلسلة
96	3. 2. 3. دقة السلسلة
101	الفصل الرابع : الجينات التقليدية (الجينات المرمزة للبروتينات) "جينات النوع البشري" . . . .
101	4. 1. مقدمة عامة
107	4. 2. جين الهيموغلوبين المنجلي
118	4. 3. جين داء هنتنغتن
124	4. 4. جين التليف الكيسي
128	4. 5. جين إنزيم الأدين دي أميناز
129	4. 6. جين متلازمة ليش - نيهان
130	4. 7. الجين p53
136	4. 8. جينات الكاسباز
140	4. 9. جين إنزيم التيلوميراز
144	4. 10. "جين" الانتساخ العكسي
149	4. 11. جينات الزمر الدموية
152	4. 12. الجينات BRCA1 و BRCA2 (جينا سرطان الثدي)
153	4. 13. هل توجد جينات خاصة بالاحتشاء القلبي وتتصلب الشرايين وبداء الزايمر؟
167	الفصل الخامس : الجينات غير التقليدية جينات RNA الصغري و"الجينات الكاذبة" . . . . .
167	5. 1. مقدمة عامة
170	5. 2. جينات RNA فقط
171	5. 2. 1. جينات RNA الصغري
182	5. 2. 2. جينات RNA مضاد المعنى
185	5. 2. 3. المحولات الريبية
186	5. 3. "الجينات الكاذبة"

191	الفصل السادس : تحوير التعبير الجيني: واسمات ما بعد الجينات جينات الفرد البشري
191	6. 1. مقدمة عامة
192	6. 2. الراموز (الكود) الهستوني
202	6. 3. أستلة الهستونات وتمثيلها
203	6. 4. تمثيل DNA
206	6. 5. الترنبوزونات
208	6. 6. التبصيم الجينومي
215	6. 7. تأثير البيئة ووراثة الصفات المكتسبة
219	الفصل السابع : الجينوم البشري والتطور الموجه
219	7. 1. مقدمة عامة
220	7. 2. التطور الموجه و RNA
222	7. 3. ثنائية وظيفة RNA
225	الفصل الثامن : المعالجة الجينية وأخلاقياتها
225	8. 1. مقدمة عامة
225	8. 1. 1. أسس الهندسة الجينية
240	8. 1. 2. تعريف الجين والجينوم البشري والبروتيوم الناتج عنهما
258	8. 1. 3. الأهمية التطورية لكل من RNA و DNA والبروتينات
261	8. 2. تعريف المعالجة الجينية
268	8. 3. تاريخ المعالجة الجينية
270	8. 4. الأساس النظري للمعالجة الجينية
279	8. 5. التطبيق العملي للمعالجة الجينية
281	8. 6. الأسباب المحتملة لإخفاق المعالجة الجينية
290	8. 7. بدائل المعالجة الجينية
291	8. 7. 1. واسمات الخلايا السرطانية

303	8. 7. 2. الخلايا الجذعية
304	8. 7. 3. هندسة النسيج
305	8. 7. 4. الجزيئات الخادعة
306	8. 7. 5. استعمال إصبع الزنك
311	الفصل التاسع : الاستنساخ البشري وأخلاقياته
311	9. 1. مقدمة عامة
312	9. 2. تاريخ الاستنساخ البشري
312	9. 2. 1. تاريخ الاستنساخ في الأسطورة
314	9. 2. 2. الاستنساخ البشري والبيوجينية
316	9. 2. 3. الاستنساخ البشري غير الموثق
325	9. 2. 4. الاستنساخ البشري الموثق
325	9. 2. 4. 1. الدراسة الوحيدة الموثقة
328	9. 2. 4. 2. الدراسة المتحللة
332	9. 2. 4. 3. الفضيحة متعددة الأبعاد
334	9. 3. الاستنساخ البشري التوالدي والاستنساخ البشري العلاجي
336	9. 3. 1. الاستنساخ البشري التوالدي
340	9. 3. 2. الاستنساخ البشري العلاجي
344	9. 4. الجانب التطبيقي في الاستنساخ البشري
353	9. 5. الجانب النظري في الاستنساخ البشري
357	9. 6. هل هنالك استنساخ بشري أخلاقي؟
360	أولاً. "ما هو الوضع الأخلاقي للكائنات المكونة بالاستنساخ؟"
360	ثانياً. "أيجوز تكوين هذه الكينونة البشرية فقط لكي يتم إتلافها؟"
361	ثالثاً. "هل من الصواب السعي إلى الحصول على بيض بشري (بيوض بشرية) بغرض البحث العلمي؟"
363	رابعاً. "ما القضايا الأخلاقية المتعلقة بالشخص الذي سيتم استنساخ خلاياه؟"
363	خامساً. "هل سيسر الاستنساخ العلاجي الاستنساخ التوالدي، ويؤدي إلى ولادة طفل مُستنسخ؟"



369	الفصل العاشر : الخلايا الجذعية وأخلاقياتها
369	10. 1. مقدمة عامة
371	10. 2. تعريف الخلايا الجذعية
373	10. 3. تاريخ الخلايا الجذعية
377	10. 4. الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية البالغة
377	10. 4. 1. الخلايا الجذعية الجنينية
385	10. 4. 2. الخلايا الجذعية البالغة
394	10. 5. الانقسام والتمايز
396	10. 5. 1. الانقسام الخلوي
405	10. 5. 2. التمايز الخلوي
411	10. 5. 3. إزالة التمايز
413	10. 6. القرينة الاستنساخية والخيمرات
413	10. 6. 1. القرينة الاستنساخية
418	10. 6. 2. الخيمرات
421	10. 7. الطب التخلقي
424	10. 8. مستقبل الخلايا الجذعية وأخلاقياتها
424	10. 8. 1. مستقبل الخلايا الجذعية
426	10. 8. 2. أخلاقيات الخلايا الجذعية
429	الفصل الحادي عشر : أزمة البيولوجيا المعاصرة
429	11. 1. مقدمة عامة
430	11. 2. طغيان العقيدة العلمية
447	11. 3. الداروينية المعاصرة وأصل الإنسان والتصميم الذكي
451	11. 4. التحالف غير المتكافئ بين رأس المال والبيولوجيا
454	11. 5. أزمة البيولوجيا وامتلاك الحياة ببراءات
456	11. 6. التطور الموجه والبيولوجيا المعاصرة



- الفصل الثاني عشر : هل أسباب نشوء الجينوم البشري قابلة للإدراك؟ ..... 463
12. 1. هل أسباب نشوء الكون قابلة للإدراك؟ ..... 463
12. 2. المبدأ البشري ..... 466
12. 3. الاختزالية والشمولية ..... 467
12. 4. السمات البشرية ..... 469
- المراجع ..... 473

## التعريف بالكتاب

لماذا الجينوم البشري وأخلاقياته؟ يرى البعض أن البيولوجيا البشرية المعاصرة، ومن ثم علوم الصحة المرتبطة بها، تقف اليوم على عتبة عصرها الذهبي. ألم تتم في السنوات الخمسين الماضية اكتشافات علمية، واختراقات تقانية لم يكن أحد من النصف الأول من القرن المنصرم ليتصور حدوثها؟ ألم تُكتشف بنية DNA عام 1953 رسمياً من قبل "جيمس واتسون" و "فرانسيس كريك"، وفعلياً من قبلهما ومن قبل "روزاليند فرانكلين" و "موريس ويليكز"؟ ألم تُكتشف إنزيمات التقييد من قبل "ورنر أربير" و "هاميلتون سميث" في أواخر ستينات القرن الماضي؟ ألم تُستنبط الهندسة الجينية (بسبب صلابة جزيء DNA وإنزيمات التقييد) من قبل "هربرت بوير" و "ستانلي كوهين" و "بول برغ" في النصف الأول من سبعينيات القرن الفائت؟ ألم يتم استنساخ "دولّي بارتون" من قبل "كايث كامبل" و "أيان ويلموت" عام 1997؟ ألم يتم عزل الخلايا الجذعية البشرية ودراستها من قبل "جيمس تومسون" عام 1998؟ ألم تتم سلسلة الجينوم البشري من قبل فريق "مشروع الجينوم البشري" في عام 2002، وتم حتى الآن تعرف عدد كبير من جينات الإنسان المرمّزة للبروتينات، التي يبلغ عددها ما يقرب من 24 ألف جين؟ ألم يتم في العام 2003 تعرف طبقتين جديدتين (غير الجينات المرمّزة للبروتينات)، هي جينات RNA القصير وواسمات ما بعد الجينات؟ إنها إنجازات هائلة فعلاً في أهميتها وانعكاساتها إيجابياً على صحة الإنسان.

هذا هو الجانب المشرق المفعم بالآمال للبيولوجيا البشرية المعاصرة. ولكنها كظاهرة، فإن لهذه البيولوجيا - وفقاً لمبدأ التنامية لـ "نيلز بور" - جانباً متمماً آخر، أقل إشراقاً، يعتوره الحذر الذي يميل على الأصح إلى التشاؤم. ويتمثل هذا الجانب بناحيتين: اقتصادية وعلمية. صحيح أن بعض الاكتشافات آنفة الذكر لم يكن ليتحقق بمثل هذا التسارع لولا تحالف رأس المال مع العلم، إلا أن هذا التحالف غير كثيراً من المنظر الطبيعي للبحث العلمي ولمصادر المعرفة؛ تغيير كانت الغلبة فيه لقواعد "لعبة" رأس المال قبل العلم. أما الناحية العلمية، فتتمثل بطغيان العقيدة العلمية طغياناً أدى إلى ارتكاب أكبر خطأ في تاريخ البيولوجيا. فالعقيدة المندلية (من مندل)، والعقيدة الداروينية، بتركيزهما على الصفات الوراثية؛ أي الجينات المرمّزة للبروتينات؛ تركيزاً مفرطاً، أدى إلى إهمال أكثر من 98.5 في المئة من DNA خلايانا. كانت الأبحاث كلها تقريباً، تتناول تلك الجينات المرمّزة للبروتينات والتي لا تشكل إلا أقل من 1.5 في المئة من الجينوم البشري. كما أن هذا التركيز أدى أيضاً إلى إهمال دور الهستونات (التي تشكل - كبروتينات خمسة أساسية التفاعل - مع DNA خلايانا



مادة الكروماتين وكذلك الصبغيات)، ودور واسمات ما بعد الجينات. وأدّى هذا الإهمال الكارثي إلى عدم الاكتراث بتأثير القوت اليومي، والبيئة عامة، ودور هذه البيئة في وراثة الصفات المكتسبة. لقد شكل هذا الإهمال أكبر خطأ في تاريخ البيولوجيا. وقد يكون لرأس المال دور في ذلك. فالبروتينات المرمّزة في DNA هي التي تسبب بشكلها غير السوي المرض. إن إيجاد علاج للمرض يجلب كثيراً من المال. إن رأس المال سرّع فقط في التوصل إلى تلك الاكتشافات، التي كانت ستتحقق قطعاً بدونه، ربما متأخرة قليلاً. فالبيولوجيا البشرية المعاصرة، تعاني حالياً أزمة حقيقية.

يمكن للافتراضات أن تكون خطرة، وبخاصة في ما يتعلق بالعلوم. فهي تبدأ عادة بتقديم التفسيرات الأكثر معقولة وكفاية من حيث الظاهر. ولكن عندما يكون بالإمكان اختبار حقيقة هذه التفسيرات اختباراً مباشراً، وعندما لا تكون عيوبها واضحة، فغالباً ما تتغير تدريجياً إلى خطابات إيمانية. وتقرّر بذلك الملاحظات المستجدة على أن تتلاءم معها. ولكن في النهاية، وعندما تصبح كتلة المعلومات مربكة، ولا تثبت أمام التمحيص، فإن على المعتقد أن ينهار كلياً.

ولا يقتصر الهدف من تأليف هذا الكتاب على دراسة الجينوم البشري الغنية أهميته عن التعريف وحسب، إنما يمثل أيضاً بطرح أفكار جديدة تميز بين جينات النوع البشري، وجينات الفرد البشري. هذا، ويمكن تلخيص الأفكار الأساسية التي سنعالجها ونبرهن عليها عبر صفحات الكتاب كالتالي:

1. التوسع في البرهان على نظرية التطور الجزئي الموجه ذي المعنى (التي تمت صياغتها في المرجع رقم 4). حيث قامت القوى الطبيعية الأربع (الثقالة أو الثقائل، والنوويتان القوية والضعيفة والكهرطيسية)، وما انبثق عنها من قوى تكافؤية ولا تكافؤية، جنباً إلى جنب مع تلاؤم الثوابت الطبيعية (الثقالة أو الثقائل، وسرعة الضوء، وثابتة بلانك، وهلمّ جرّاً)، وتقوم عليها قوانين العلم، التي تلاءمت في ما بينها تلاؤماً أنيقاً وخلاباً؛ قامت كلها إذاً بتوجيه مسيرة التطور في العالمين اللاحي والحي من الأيسر إلى الأيمن من حيث البنية، ومن الأقل أداء إلى الأكثر كفاية، من حيث الوظيفة.
2. لقد تم التعبير عن هذا التوجيه للتطور من قبل القوى الطبيعية وتلاؤم الثوابت الطبيعية (أساس قوانين العلم) في ما بينها بقيمة ثابتة الترابط  $Ka$ ، وبسباق تفاعل ربيطة - مستقبل في العالم الحي للفوز بأعلى ثابتة ترابط. إن هذا المفهوم يقدم تفسيراً أنيقاً للانتقاء والتنوع الطبيعيين.
3. حدثت في الوجود حادثتا خلق: خلق الكون (الأكوان) بحدث الانفجار الأعظم، وخلق الإنسان خليفة الله في الأرض. لقد استمر التطور الجزئي الموجه حتى نشوء القرود إنسانيات الشكل (الشمبانزي مثلاً)، حيث توقف وانقطع خيطه، ليتم خلق الإنسان بالإفادة جسدياً مما بناه التطور الجزئي الموجه خلال 4.3 مليار عام، تاريخ نشوء الحياة.
4. البرهان على وجود جينات خاصة بالنوع البشري، تتمثل بالطبقة الأولى من المعلومات الوراثية (الجينات المرمّزة للبروتينات). وعلى وجود آلية وراثية، تتمثل بجزء من الطبقة الثانية وكامل الطبقة الثالثة من المعلومات الوراثية (واسمات ما بعد الجينات)، ومسؤولة عن الصفات



- الوراثية الخاصة بالفرد البشري. فالطبقة الأولى عامة لأنها تخصص النوع البشري، والطبقة الثالثة شخصية، لأنها تخصص الفرد البشري.
5. إن انتقال الصفات الوراثية وانفصالها (المندلية)، تصح على جين مرّمز لحلّة بسيطة واحدة فقط، ولا تنطبق على خلال معقدة. كما أن المندلية تهمل التآزر الجيني، كما تهمل دور الطبقتين الثانية والثالثة من المعلومات الوراثية.
6. البرهان على أن الانتقاء الطبيعي يتم وفقاً لثابتة الترابط  $Ka$ ، وبناء على التسابق في الأحياء بين الربيطة والمستقبل للفوز بأعلى ثابتة ترابط.
7. إيجاد دلائل على أن التركيز على فهم العلاقة التطورية بين الربيطة والمستقبل، وعلى فهم دور واسمات ما بعد الجينات، ودور الإنترونات في تنظيم عمل الجينات، ووظيفة جينات RNA فقط (الجينات غير المرّمزة)، وكذلك فهم آلية التبصيم الجينومي؛ قد يكون التركيز على هذه الجوانب أجدى من التركيز على الجينات المرّمزة، وعلى البروتينات المرّمزة في هذه الجينات.
8. الإشارة إلى أزمة البيولوجيا البشرية المعاصرة، وأسباب هذه الأزمة.
9. البرهان على أن نشوء الجينوم البشري - كنشوء الكون نفسه - قابل للإدراك.

وأخيراً لا بد من التأكيد أن هذا الكتاب لم يكن ليرى النور لولا الفهم العميق للأستاذ محمد عدنان سالم (المدير العام لمؤسسة "دار الفكر للطباعة والتوزيع والنشر" في دمشق) لأهمية الكتابة في موضوع الجينوم البشري، ولضرورة تقديم خطاب واضح حول أخلاقيات هذا الجينوم (بما في ذلك المعالجة الجينية والاستنساخ البشري والخلايا الجذعية وأخلاقيات هذه الموضوعات الثلاثة - الفصول: الثامن والتاسع والعاشر). ولولا الأفكار القيمة التي قدمها مع الأستاذ ضُهب الشريف، المحرر العلمي للدار. فلم تكن "دار الفكر" أبداً مجرد متلقٍ لأفكار قدمتها كمؤلف للكتاب، بل أدّى الزميلان محمد عدنان سالم وضُهب الشريف دوراً فعالاً في وصول الكتاب إلى شكله الموجود بين يدي القارئ. فلهما أصدق مشاعر تقديرية وشكري ومودتي. كما يطيب لي أن أتقدم بالشكر الجزيل إلى السيد الدكتور نزار أباظة لتفضله بمراجعة الكتاب مراجعة لغوية، فلجهد المثمر خالص امتناني، وله مودتي الشخصية. ويسعد المؤلف أن يتقدم بخالص الشكر، وجزيل الامتنان، وصادق العرفان بالجميل إلى السيدين خالد السروجي وأنس الطرشان على ما بذلاه، بكل صبر وتأن، من جهد ووقت لطباعة هذا الكتاب، ولإخراجه باحترافية رفيعة؛ ندر مثالها، فلهما في نفسي طيب الذكرى. وأخيراً، يسرني أن أتوجه بخالص شكري وامتناني لكل من أسهم بإخراج هذا الكتاب، طباعةً وأشكالاً وإخراجاً. فلكل منهم، فرداً فرداً، عرفاتي بالجميل.

دمشق ، في 10 . 04 . 2007

هاني رزق





## الفصل الأول

### تعريف الجينوم البشري

#### 1.1. النمط الجيني والنمط الظاهري

قد يشكل تعريف<sup>(\*)</sup> الجينوم البشري خير مثال (ونحن في العام 2007) على ضآلة معارفنا بالسيرورات البيولوجية عامة، وبيولوجيا الإنسان خاصة. كما تدل صعوبة هذا التعريف على التسارع الكبير في الأبحاث البيولوجية، وعلى مبلغ ضخامة الأموال التي تنفق عليها. كنا قبل عام 2003، نعرف الجينوم البشري بمجموع الجينات التي تم تحديدها من خلال "مشروع الجينوم البشري" Human Genome Project، الذي كان قد أنجز للتو. ويبلغ عدد هذه الجينات 23 ألف جين تقريباً، يرمز كل جين منها بروتيناً واحداً على الأقل. إن هذه الجينات "تشكل" - من حيث الأساس - نمطنا الجيني genotype، الذي يرمز نمطنا الظاهري Phenotype (من مستوى الغلوكوز في الدم مثلاً إلى ملامح الوجه وطول القامة...)؛ أي يرمز البروتينات التي تشكل بني جسمنا ووظائف أعضائه وأجهزته؛ أي يرمز بيولوجيا الجسم.

كنا نعلم أن هذا العدد من الجينات، يشكل 2 في المئة فقط من كامل ذخيرتنا الوراثية؛ أي ماتحويه كل خلية تقريباً من خلايا جسمنا (التي يبلغ عددها مئة ألف مليار - أو  $10^{14}$  - خلية) من مادة الجينات، أو الحمض النووي الريبوزي المنزوع الأكسجين deoxyribonucleic acid اختصاراً (DNA)<sup>(\*\*)</sup>.

\* إن تعبير gene (جين) [من اليونانية gennan (من genos الأسلوب الشعري للتعبير genos، عرق أو سلالة)، من الفعل gignesthai، "يُصبح"؟ "يُولد"؟ أي يُنجب من قبل الأب، أو يُحمل من قبل الأم]، وُضع لأول مرة [مع تعبير genotype (نمط جيني)، و phenotype (نمط شكلي)، من قبل "يوهانسن" W. Johannsen في أواسط العقد الثاني من القرن الماضي. أمّا تعبير genome (جينوم)، فاشتق من كلمة gene التي أُضيف إلى نهايتها جزء من اللاحقة some، من soma - (جسد أو جسم)؛ أي أي ome من تعبير chromosome (صبغي)، وليس كامل اللاحقة للترخيم.

\*\* علينا أن نؤكد منذ البداية أننا سنعالج الفصول الواردة في هذا الكتاب بأبسط صيغة علمية ممكنة، وبأكثر الأساليب بعداً عن التعقيد، مع الحفاظ على دقة المادة العلمية، والحرص على تأكيد الأفكار الأساسية التي نحن بصدددها. ويمكن لمن يرغب في الاطلاع على تفصيلات أوسع، الرجوع إلى ما هو أكثر تخصصاً<sup>1-4، 13</sup>.





ونعتقد على نحو جازم أن بقية الذخيرة الوراثية؛ أي القسم الأعظم منها؛ أي أكثر من 98%، ليست سوى حطام أو رُمَم تطوري، لا يتمتع بأي أهمية وظيفية<sup>(\*)</sup>.

واشتمل هذا التعريف الساذج للجينوم على عقيدة راسخة للعلاقة بين النمط الجيني والنمط الظاهري: بين الجينات وبين البروتينات: فالجين يُنتسخ على شكل حمض نووي ربيبي رسيل (mRNA) messenger ribonucleic acid، ينضج في نواة الخلية، ثم يعبر إلى السيتوبلازما، حيث تترجم رموز الرسالة إلى بروتين (إلى معنى ملموس؛ خَلَّة من خلال النمط الظاهري). فالجين إذن هو تسلسل من النكليوتيدات، ترمز كل ثلاثة متتالية منها حمضاً أمينياً محدداً، يشكل لُبنة من لُبُنات بناء الجزيء البروتيني. والجينوم هو مجموع الجينات، أو هو تسلسلات DNA المرمزة للبروتينات protein coding sequences. كان هذا أول تعريف للجينوم.

بيد أن الأبحاث التي تلت عام 2002، أخذت تكشف عن صدوع في هذه العقيدة. وأهم هذه الصدوع الإهمال الكلي لمعظم كمية DNA (98 في المئة) التي توجد مع الجينات. وعُرِّف هذا القسم الضخم من الجينوم بالتسلسلات غير المرمزة للبروتينات Protein noncoding sequences، أو مجموع تسلسلات DNA المتداخل intervening sequences؛ أي التي تقع خارج الجينات، ويشمل أيضاً الإنترونات introns (التي تقع ضمن الجينات). إن الإمعان في الاعتقاد أن هذه التسلسلات غير المرمزة ليست سوى حطام أو رُمَم تطوري، قد يشكل الخطأ الأكبر جسامة في تاريخ البيولوجيا.

ولكن قبل تعريف الجينوم البشري كما نفهمه اليوم، علينا أن نعرِّف أولاً الجين gene، الذي اشتق منه تعبير الجينوم.

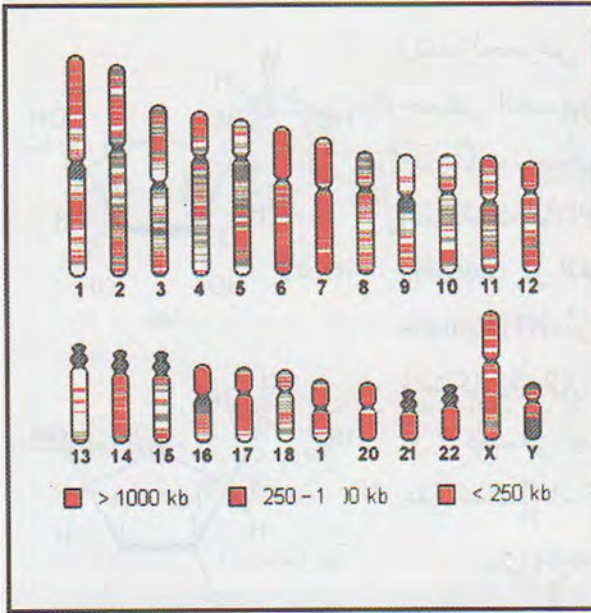
## 1. 2. تعريف الجين

كما هو معلوم، تحوي كل خلية من خلايا جسمنا 44 صبغياً جسدياً، وصبغيين جنسيين (الشكل 1. 1)، هما عادة الصبغيان XX في حالة الأنثى، والصبغيان YX في حالة الذكر. وكما نعرف أيضاً، نرث نصف هذه الصبغيات (أي  $X+22$ ) من الأم، وما يماثلها تماماً من الأب، ماعدا الصبغي Y في الذكر عوضاً عن الصبغي X. وتجدر الإشارة إلى أن للصبغي Y المُعَيَّن للذكورة وللصبغي X أصل واحد<sup>5</sup>، حيث اشتق كلاهما من صبغي جسدي واحد. ثم افترقا عن بعضهما، ليتخصصا بجنسين مختلفين. وأن الصبغي X الآخر في الأنثى مكظوم قسرياً، وغير مسموح لجيناته كلها بالتعبير عن نفسها<sup>6،7</sup>. وتعرف

← وسنستعمل في هذه الدراسة اختصارات الحموض النووية، وأخرى غيرها، كما وردت بالإنكليزية (أصلاً من اللاتينية)، ذلك أن هذه الحموض والمواد الأخرى هي مركبات كيميائية محددة جزيئياً، شأنها في ذلك شأن سلفات (كبريتات) النحاس مثلاً. فنكتب DNA، RNA، ATP، NAD، HLA، MHC، إلخ. وتجدر الإشارة إلى أن الأرقام فوق النص، تشير إلى المراجع الموجودة في نهاية الدراسة.

\* للدلالة على ذلك، نذكر أن "واتسون" (أحد واضعي بنية DNA) لم يخصص في كتابه المشار إليه (المرجع 3)، الذي طبع في آذار (مارس) 2003، أي معالجة واضحة لهذه الكمية الهائلة من DNA.





الشكل 1.1. القسم A. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) للجينوم البشري، أو لصبغيات الإنسان (22 صبغياً جسدياً من كل من الأبوين، وصبغيان جنسيان X في حالة الأنثى، أو صبغي جنسي X وآخر Y في حالة الذكر). لاحظ التعصيب الصبغي (العصائب) نتيجة إزالة جزء من الهستونات عن طريق الهضم الجزئي بإنزيم التربسين. لاحظ أيضاً نوعي الكروماتين الحقيقي (البنفسجي) والغيري (الأخضر) بسبب التلوين بملونات نوعية مختلفة [عن Abbott, A. Nature 406, 340 - 342 (2000)].

الشكل 1.1. القسم B مخطط ترسمي للمجموعة الفردانية (22 صبغياً جسدياً)، وللصبغين الجنسيين X وY. لاحظ أن الصبغي رقم 22 أطول قليلاً من الصبغي 21، ومن ثم كان على الترتيب أن يأتي معكوساً (لأن الصبغيات البشرية رُقمت وفقاً لأطوالها، فالأول - كما هو واضح في الشكل - أكثرها طولاً، ومن ثم الثاني والثالث، وهلمَّ جراً). ولكن عندما تمَّ الترتيب لأول مرة (في مطلع النصف الثاني من القرن الماضي) لم تظهر القطعة الطرفية العلوية بوضوح - نتيجة عدم التلوين النوعي - في الصبغي 22، فظهر أقصر قليلاً من الصبغي 21. في حين أن العكس هو الصحيح. يمثل اللون الأحمر بأطيافه المختلفة الكروماتين الحقيقي (أي الكروماتين الذي يتم تركيبه في النصف الأول من طور التركيب S من الدورة الخلوية)، واللون الأزرق الرمادي الكروماتين الغيري (الذي يتم تركيبه في النصف الثاني من الطور S). [عن Lader, N. Nature 402, 448 (1999)].

وكما هو معلوم، يتألف الجينوم البشري من 23 688 جيناً وذلك حتى نهاية العام 2006.

المجموعة الصبغية الموروثة من أحد الأبوين (أي 22 صبغياً جسدياً + X أو Y) بالمجموعة الفردانية haploid. وكما سبق أن أشرنا، فإن الخلية الواحدة تحوي  $XX+44$  أو  $YX+44$  صبغياً، وهذه هي المجموعة الضعفانية. ولو كان الأمر غير ذلك (أي لو كان التوريث من فرد واحد)، لاختفى التوالد الجنسي، واختفى معه التنوع.

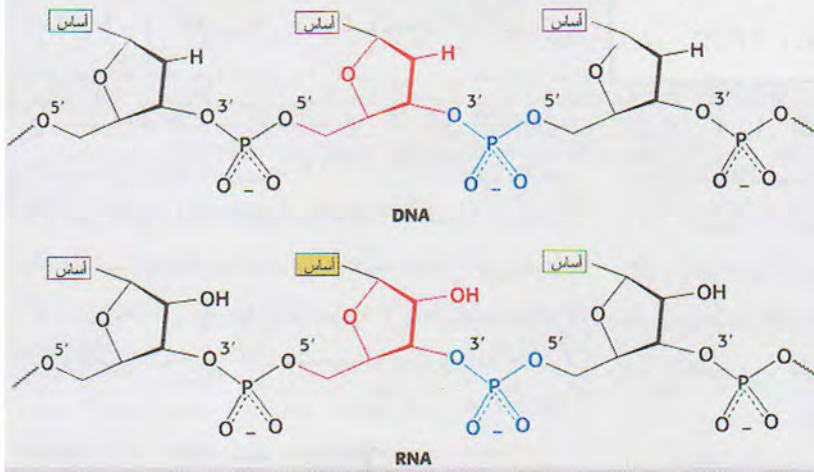
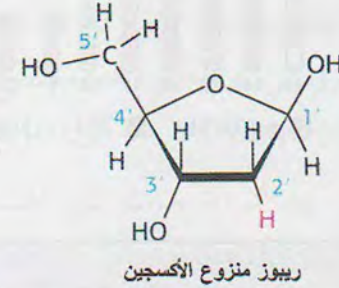
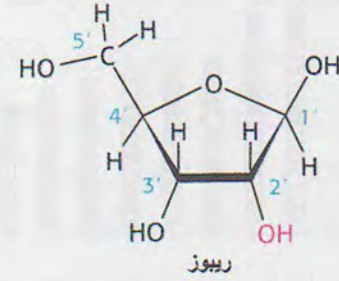
ويتألف الصبغي الواحد من سلسلة هائلة الطول من وحدات بناء؛ تعرف بالنكليوتيدات، وتؤلف مادة الجينات أو DNA. ويترافق هذا

الحمض مع خمسة أنواع من البروتينات ذات التفاعل القلوي (القاعدي)، تعرف بالهستونات histones؛ تشكل مع DNA جسم الصبغي. وسنعرض لهذه الهستونات بالتفصيل لاحقاً (انظر الفصل السادس).





وتعد الحموض النووية (DNA و RNA) من الناحية الكيميائية استيرات حمض الفسفور. وتتألف وحدة البناء (النكليوتيد) من ثلاث جزيئات: سكر خماسي الكربون هو الريبوز ribose<sup>(\*)</sup>، وزمرة الفسففات  $PO_4^{3-}$ ، وأساس أزوتي عضوي، يكون إما الأدينين (A) adenine، أو الغوانين (G) guanine من البورين purine. وإما التيمين (T) thymine، أو السيتوزين (C) cytosine من البيريميدين pyrimidine (الشكل 2.1). وتتألف المجموعة الفردانية (22 صبغياً جدياً  $X+$  أو  $Y$  كصبغي جنسي) من تسلسل ثلاثة مليارات نكليوتيد، ويطلق على تسلسل النكليوتيدات اسم الشريطة (الطاق) strand.



الشكل 2.1. القسم A. مخطط ترسمي لكل من الريبوز (الأعلى)، والريبوز المنزوع الأكسجين. لاحظ أن الريبوز يحوي الزمرة -OH سلبية الشحنة في الكربون الثاني (في RNA)، وأن هذه الزمرة أرجعت في الريبوز المنزوع الأكسجين (في DNA) إلى -H عديم الشحنة.

الشكل 2.1. القسم B. مخطط ترسمي للعمود الفقري (تكوثر السكر الخماسي - الريبوز - والفسفات؛ أي ارتباط الكربون الخامس - 5 - للسكر الأول بالكربون الثالث - 3 - لجزيء السكر الذي يلي، بتوسط الفسففات وتشكل رابطة ثنائية الإستر فسفاتية (phosphodiester bond).

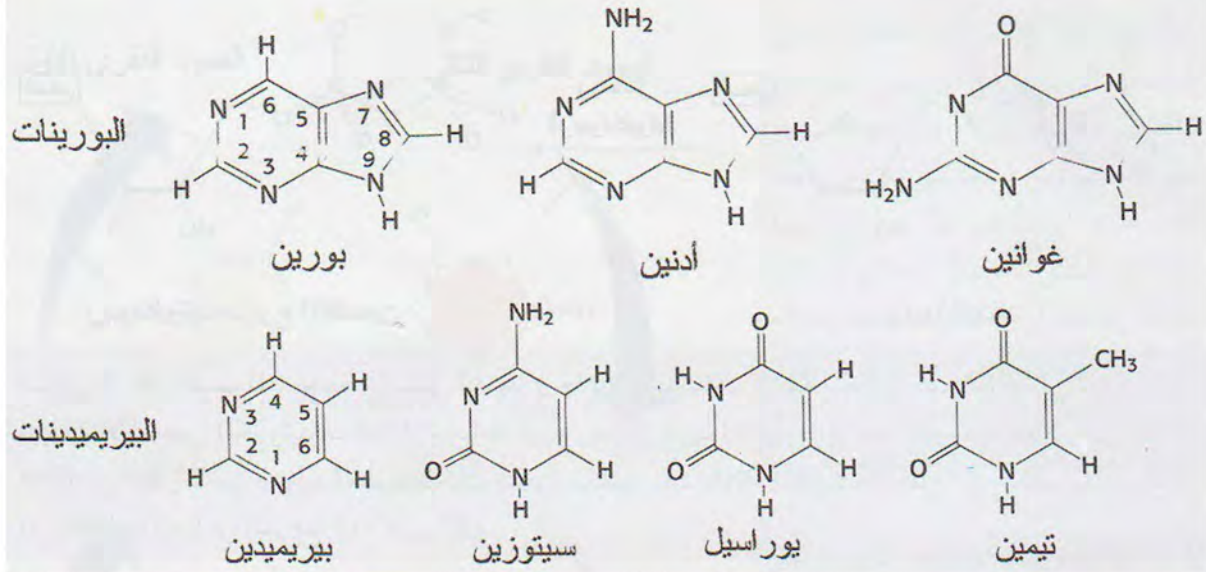
لقد أخفق جزيء RNA في تشكيل حلزون مزدوج الشريطة بسبب تنافر الشحنتين السلبيتين لكل من  $OH^-$  و  $PO_4^{3-}$ . ولكن عندما تم إرجاع جذر الهيدروكسيل إلى هدرجين عديم الشحنة، تمكن RNA مرجع الريبوز (منزوع الأكسجين) من تشكيل جزيء جديد هو DNA.

وكما هو معلوم، تتقابل شريطتان من النكليوتيدات لتشكلا جزيء DNA ذا الشكل الحلزوني، حيث تلتف الشريطتان بعضهما على

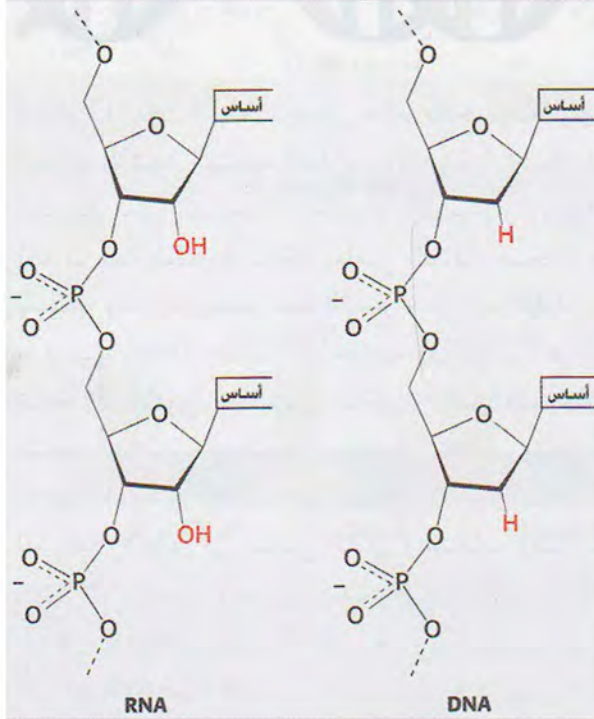
بعض، فتكوّنا سلماً حلزونياً؛ يتقابل فيه دائماً A مع T و G مع C. ويرتبط الأساس بالكربون الأول (C1) من الريبوز منزوع الأكسجين [أي تم إرجاع الزمرة  $OH^-$  في الكربون الثاني (C2) إلى -H]. ولولا هذا الإرجاع لتنافرت الشحنة السلبية  $OH^-$  مع زمرة الفسففات  $PO_4^{3-}$ ، ولاستحال على الشريطين أن تلتفا

\* اشتقت كلمة "ريبوز" ribose من الأحرف الأولى لاسم "معهد روكفلر للكيمياء الحيوية" (Rockefeller Institute of Biochemistry) في نيويورك، حيث تم اكتشاف هذا السكر خماسي الكربون. وأضيفت إلى هذه السابقة (rib-) اللاحقة ose- المميزة للساكار.





الشكل 1. 2. القسم C. مخطط ترسمي لصيغ أسس (قواعد) البورينات purines (الأدينين adenine والغوانين guanine)، والبيريميدينات pyrimidines (السيتوزين cytosine واليوراسيل uracil والثيمين thymine). [عن المرجع 13، ص. 118 - 119].

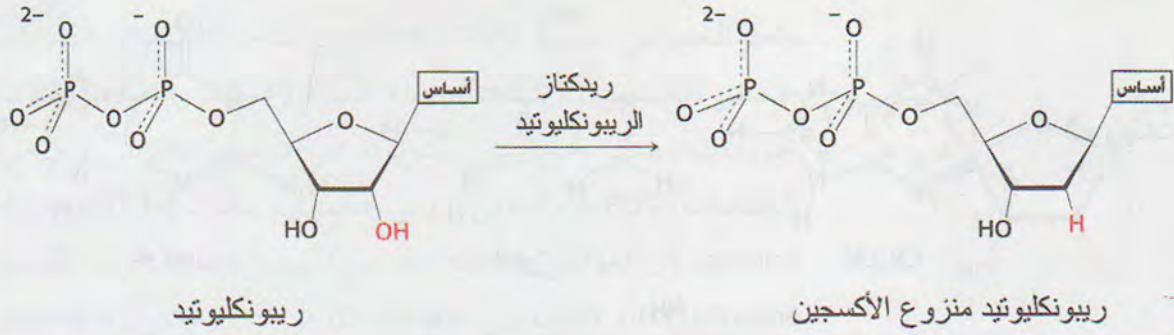


بعضهما على بعض، وتشكلا الحلزون المزدوج (أو ما يعرف بحلزون "واتسون - كريك"، مكتشفي البنية). وهذا ما حدث مع جزيء RNA حيث الريبوز غير مرجع، ومن ثم يستحيل؛ بسبب تنافر شحنتي  $\text{OH}^-$  و  $\text{PO}_4^{3-}$ ، التفاف الشريطة على الأخرى، فلا تحدث التتامية بين الشريطين، ولا يتشكل حلزون مزدوج الشريطة (الشكل 3.1).

الشكل 1. 3. القسم A. مخطط ترسمي مقارنة لنكليوتيد من RNA (اليسار)، ولنكليوتيد من DNA. لاحظ إرجاع جذر الهيدروكسيل للكربون 2' للريبوز في RNA إلى هدرجين في DNA. إن تنافر الشحنتين السلبيتين لكل من  $\text{OH}^-$  و  $\text{PO}_4^{3-}$  منع تتامية الأسس بين شريطين من RNA لتشكلا حلزوناً مزدوجاً (حلزون واتسون - كريك). إن هذا التنافر زال

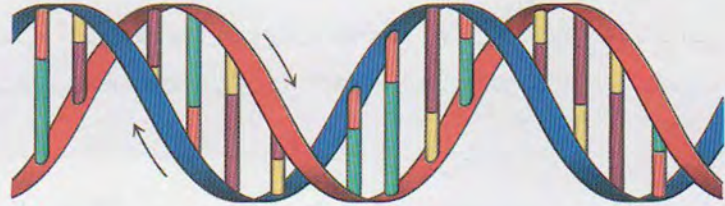
لدى إرجاع  $\text{OH}^-$  إلى  $\text{H}^-$  عديم الشحنة، فتحول عندئذ جزء RNA المرجع إلى جزيء DNA. ومع أن جزيء RNA هو جزيء شديد الثبات لأن الشحن السالبة للفوسفات تحميه من تأثير أيونات الهيدروكسيد السلبية شديدة الشيوع في الوسط (ولولا هذه الحماية لكانت أيونات الهيدروكسيد قد تسببت في شطره بالحلمهة)، فإن إرجاع  $\text{OH}^-$  إلى  $\text{H}^-$  يقلل من احتمال الحلمهة بعامل يزيد على مئة مثل. إن هذا الثبات الفائق، وهذه الصلابة الشديدة لجزيء DNA تجعلان منه جزيئاً مثالياً لاختران المعلومات الوراثية وحمايتها.





الشكل 1. 3. القسم B. مخطط ترسمي لتفاعل إرجاع النكليوتيدات الريبية (نكليوتيدات RNA) إلى نكليوتيدات منزوعة الأكسجين (نكليوتيدات DNA) بواسطة إنزيم ريدكتاز الريبونكليوتيد. إن هذا الإرجاع يحدث لدى تركيب DNA في الطور S من الدورة الخلوية، حيث تتحول نكليوتيدات RNA (مؤكسدة الريبوز) إلى نكليوتيدات DNA (مرجعة الريبوز). [عن المرجع 13، ص. 27].

أما زمرة الفسفات، فترتبط بالكربون الثالث (C3)، والكربون الخامس (C5) من الريبوز برابطتين ثنائيتين الإستير فسفاتيتين (الشكل 1. 4). والتامة هي تشافع (تقابل) A دائماً مع T، و G دائماً مع C. فالحلزون المزدوج يشكل إذن سلماً، تتألف قائمته من تسلسل السكر والفسفات، في حين تتألف عوارضه (درجاته) من تتالي الأسس المتشافة، حيث تنشأ في كل عارضة رابطتان هدرجيتان بين A و T، وثلاث روابط بين G و C (الشكل 1. 5). ويرتبط كل نكليوتيد بسابقه ولاحقه في الشريطة الواحدة برابطة ثنائية الإستير فسفاتية. فسلاسل الحموض النووية - كما سبق

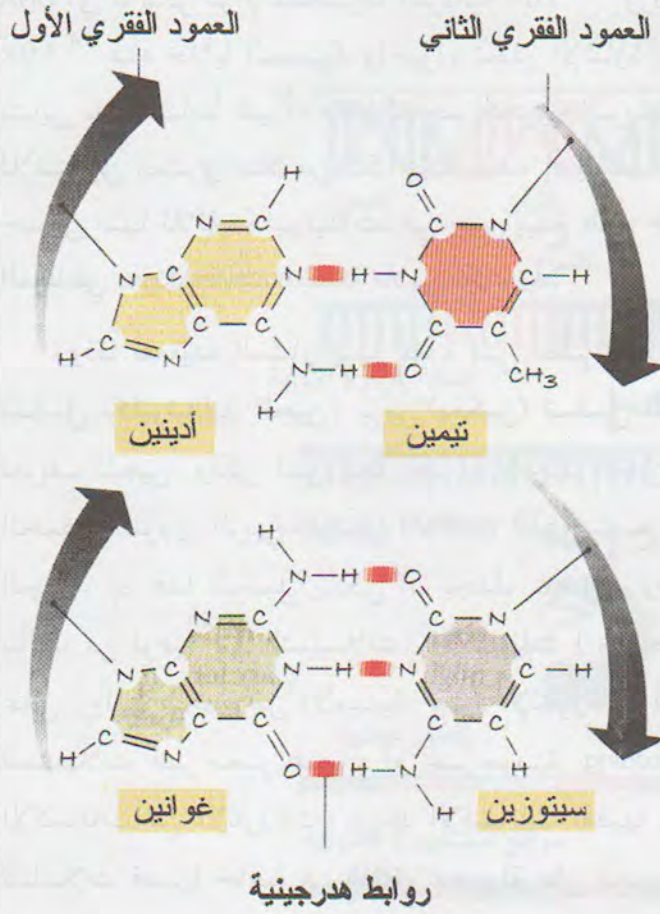


الشكل 1. 4. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتيجة تحليل طراز انعراج الأشعة السينية لحلزون واتسون - كريك (DNA) مزدوج الشريطة. تمثل الشريطتان الجانبيتان (الحمراء والزرقاء) قائمتي السلم (إذا تم لف الحلزون باتجاه يعاكس التفافه، فيتحول عندئذ إلى بنية سُلمية، وهذا ما يحدث عند التنسخ - تركيب DNA -، أو الانتساخ - تركيب RNA). تتألف كل عارضة (درجة) من عوارض السُلم من تشافع إما الأدينين مع التيمين بتشكل رابطتين هدرجيتين، وإما من تشافع الغوانين مع السيتوزين بتشكل ثلاث روابط هدرجية. إن إحدى الشريطتين (وتتألف من تسلسل السكر والفسفات) تكون مضادة للشريطة الأخرى في تسلسل السكر والفسفات (فتقرأ نُزلاً مثلاً؛ أي 5' → 3'، وتقرأ الأخرى عندئذ صُعداً؛ أي 3' → 5'). وتعرف الظاهرة بتضاد التوازي (لاحظ اتجاهي السهمين في الشكل). [عن المرجع 13، ص. 5].

وأشرنا - هي أستيرات حمض الفسفور المسؤول إذن عن هذا التكوثر polymerization.

أما في ما يتعلق بطول حلزون DNA المزدوج في الخلية الواحدة، فيبلغ 2,04 متر تقريباً (أي 3,4 أنغستروم للنكليوتيد الواحد 10<sup>-10</sup> طول الأنغستروم بالمتر 10<sup>-10</sup> × 3 × 10<sup>9</sup> عدد نكليوتيدات المجموعة الفردانية 2 × المجموعة الضعفانية). ويبلغ هذا الطول في خلايا جسمنا 204 مليار كيلو متر (أي 2,04





الشكل 1. 5. القسم A. مخطط ترسمي لتشافع الأدينين مع التيمين (بتشكل رابطتين هيدروجينيتين)، ولتشافع الغوانين مع السيتوزين (بتشكل ثلاث روابط هيدروجينية). وهذه هي عوارض (درجات) السلم. تمثل الأسهم قائمة السلم (الشريطتان أو العمودان الفقريان)، وتتألف كل قائمة من تسلسل الريبوز منزوع الأكسجين والفسفات، حيث يربط جذر الفسفات لكل سكر بالذي يليه ( $3' \Rightarrow 5'$ ، أو نُزلاً)، أو بالذي يسبقه ( $5' \leftarrow 3'$ ، أو صُعداً) برابطة ثنائية الإستر فسفاتيّة. وبالنظر إلى أن جزيئات السكر والفسفات تتكرر هي نفسها في قائمة السلم، فنوعية التسلسل (أي الجينات) تتحدد بتسلسل الأسس الأزوتية الأربعة (أي بدرجات - عوارض - السلم). [عن المرجع 3، ص. 53].

متر  $10 \times 10^3$  طول المتر بالكيلومتر  $10 \times 10^{14}$  عدد خلايا الجسم). إن هذا



الشكل 1. 5. القسم B. مخطط ترسمي لتكوثر (بلمرة) نكليوتيدات الحمضين النوويين RNA و DNA، وتشكل الشريطة (قائمة السلم) نتيجة نشوء الروابط ثنائية الإستر الفسفاتيّة بين جزيئات السكر وجذور الفسفات. [عن المرجع 13، ص. 119].

الطول يلف الأرض في خط استوائها (يبلغ محيط الأرض مايقرب من 40 ألف كيلو متر) خمسة ملايين مرة، ويزيد على القطر الطويل

لإهليلج المجموعة الشمسية 17 مرة تقريباً<sup>(\*)</sup>. أما من حيث الوزن، فإن جسمنا يحوي 1200 غرام من

\* يبعد الكوكب بلوتو Pluto أو Pluton (أبعد كوكب في المجموعة الشمسية، وأسقط منها في أواخر العام 2006) عن الشمس مسافة 5 900 مليون كيلو متر.



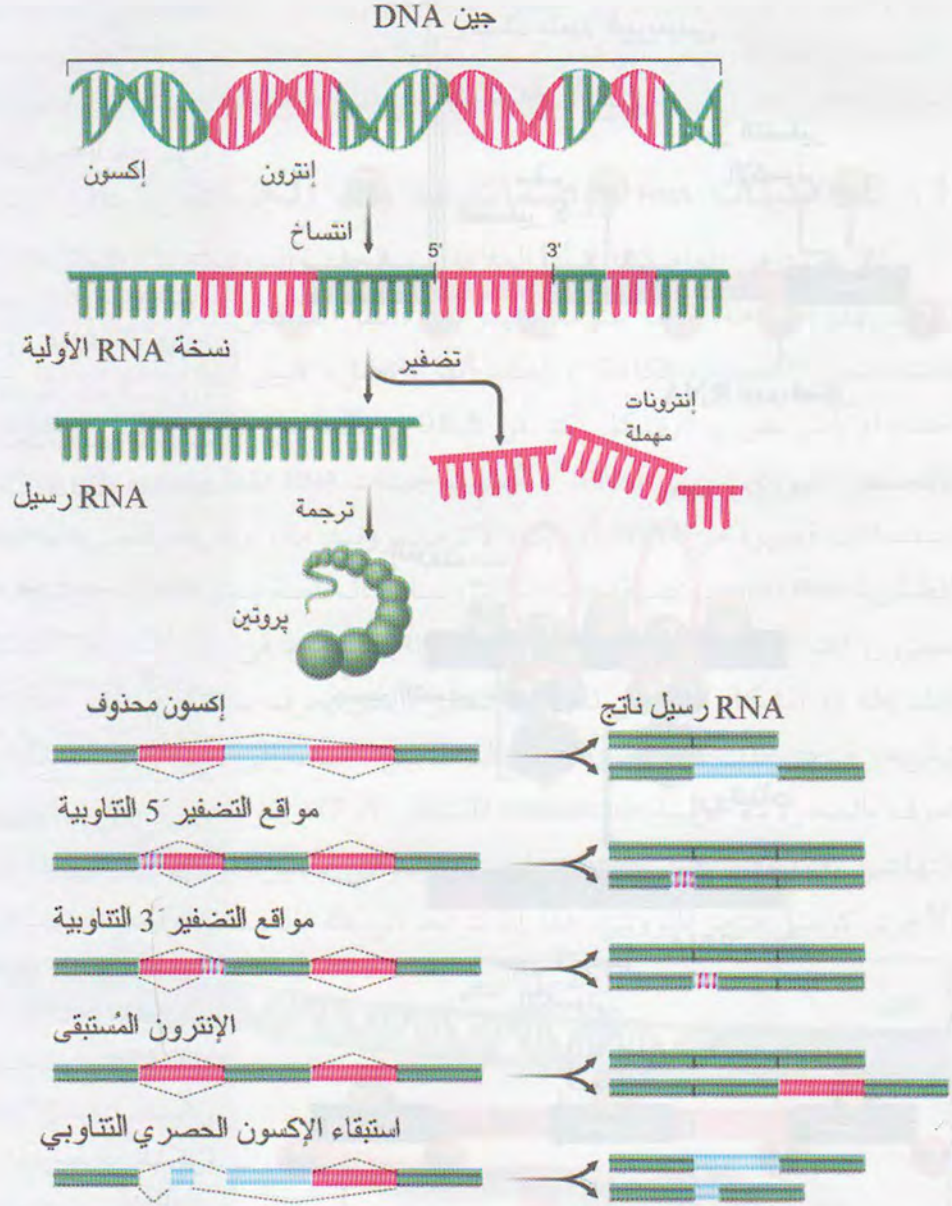


DNA أي 6 بيكو غرام للمجموعة الفردانية  $10 \times 10^{-12}$  وزن البيكو غرام بالغرام  $2 \times$  للمجموعة الضعفانية  $10 \times 10^{-14}$  عدد خلايا الجسم). وأخيراً، تجدر الإشارة إلى أن عدد النكليوتيدات في الجين الواحد، يتباين بداهة تبايناً كبيراً، وفقاً لحجم الجزيء البروتيني الذي يرمزه الجين. فيتألف الجين المرمز للأنسولين البشري مثلاً من 155 نكليوتيد، إذ يتألف هذا البروتين من 55 حمضاً أمينياً، يرمز كل حمض منها ثلاثة نكليوتيدات. في حين يبلغ طول جين التليف الكيسي cystic fibrosis أو اللُّزاج المخاطي mucoviscidosis بمضعة ملايين نكليوتيد.

ووفقاً للعقيدة المشار إليها آنفاً، التي تنظم العلاقة بين النمط الجيني والنمط الظاهري، فإن تسلسل نكليوتيدات الجين، يُرمّز (يعكس) تسلسل الحموض الأمينية في البروتين. كان هذا أول تعريف للجين. ولكن تبين فيما بعد أن بإمكان الجين الواحد أن يرمز أكثر من بروتين واحد. إن الحمض النووي الريبي الرسيل (mRNA) الذي ينتسخ عن الجين، ويكون تسلسله متمماً لتسلسل الجين، إن هذا الرسيل يمكن أن يجلد splice - وهو مايزال في النواة - بأشكال مختلفة. إنه يتألف من نوعين من التسلسلات: الإكسونات (exons من كلمة "مُعَبَّرٌ عنه expressed")، وتشتمل على روامز الحموض الأمينية. ومن الإنترونات (introns من كلمة "متداخل intervening")؛ تسلسلات غير معبر عنها، أو غير مرمزة noncoding. والتجديل splicing هو فصم (شطر) الإكسونات عن الإنترونات، وربط الإكسونات بعضها ببعض. وتُنجز سيرورتا الشطر والربط بواسطة تسلسلات قصيرة خاصة من RNA، محمولة على لب بروتيني. ويعرف المجموع بالريبوزيم ribozyme (كلمة اشتقت من دمج السابقة - ribo من الحمض النووي الريبي، واللاحقة - zyme - من إنزيم). فإذا كان الرسيل (الذي هو رسالة الجين على شكل رموز تُقرأ في السيتوبلازما - أي يعبر عنها - على شكل بروتين ظاهر)، يتألف من ستة أكسونات مثلاً، فيمكن للتجديل أن يتناول الإكسونات كلها، أو جزءاً منها بترابيات متتالية إنما مختلفة. كأن يتم تجديل الأكسون الأول والثاني والسادس في مرة أولى، أو الثاني والرابع والخامس في مرة ثانية، وهكذا (الشكل 6.1). ويتم في كل مرة تركيب بروتين مختلف كلياً عن المرات الأخرى. أضف إلى ذلك، أن بإمكان الجين أن يُنتسخ إلى أنواع مختلفة من الرسل، وفقاً للنكليوتيد الذي يستهل به الانتساخ. بناء على ذلك، فلقد اتُّفق على تعريف الجين بالرسيل الذي يتم تجديله من أكسوناته، والذي يترجم إلى بروتين ما. وكان هذا هو التعريف الثاني للجين.

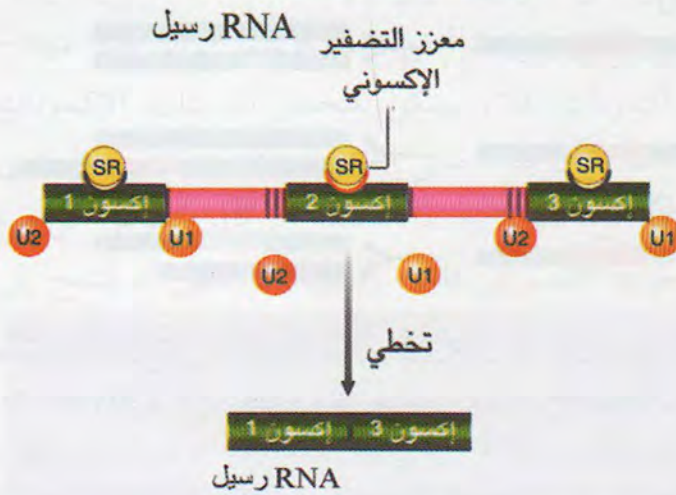
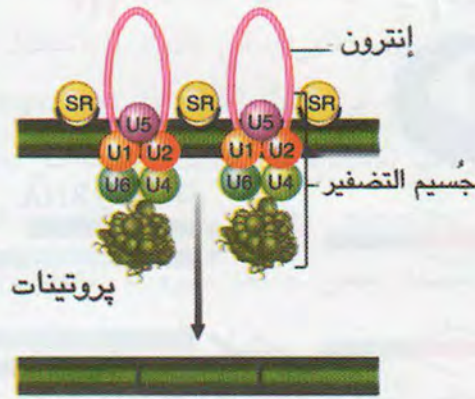
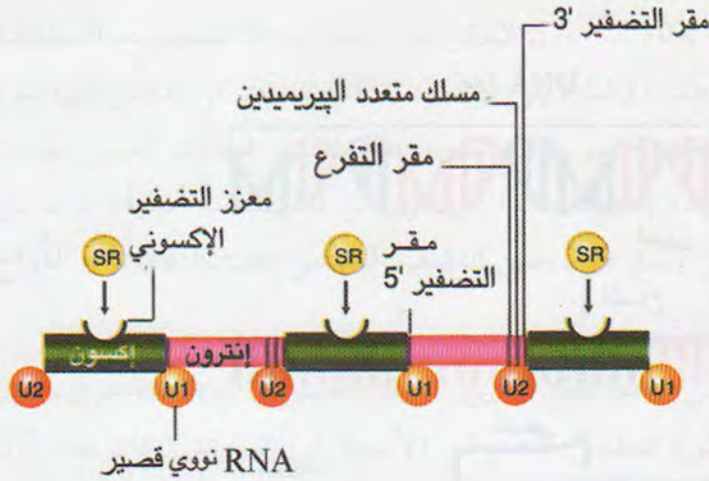
الشكل 6.1. القسم A. مخطط ترسمي للتعبير الجيني الكلاسيكي (المدرسي)، الذي يحدث في جميع الكائنات الحية الدنيا. يتم انتساخ mRNA من إكسونات (الأخضر)، وإنترونات (الأحمر) جين من الجينات. تعاني النسخة الأولية من mRNA عملية التجديل بإزالة الإنترونات، وربط الإكسونات بعضها ببعض بآلية دقيقة جداً (انظر القسم B من هذا الشكل) فلا يُفقد عادة أي نكليوتيد من الإكسونات، ولا يُستبقى عادة أي نكليوتيد من الإنترونات. تنضج نسخة mRNA النهائية وهي ما تزال في النواة بإضافة القلنسوة (7 - ميتيل الغوانيلات) إلى النهاية 5، وإضافة ذيل





← عديد الأدينيل إلى النهاية 3' (هاتان الإضافتان غير مبيتتين في الشكل). يصبح الرسل الناضج عصباً على الحلمة (الشطر) بإنزيم الريبونوكلياز، فيمر عبر مسام النواة إلى السيتوبلازما حيث يترجم إلى بروتين نوعي. إن كل جين ينشئ إذاً بروتيناً نوعياً واحداً (القسم العلوي من A). أمّا في الرئيسات، والإنسان على وجه الخصوص، فيحدث تجديد تناوبي، وقد يُحذف إكسون بكامله، أو قد يُستبقى إنترون بجميع تسلسلاته. فينجم عن هذه السيرورات تشكل بروتينات نوعية عديدة بدءاً من جين واحد، وهكذا، تنشئ جينات الإنسان (23 688 جيناً) أكثر من مئة ألف بروتين نوعي. [عن (2005) 262(4), 58-65 Ast, G. Sci. Am. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 21، العددان 5 و 6، مايو / يوليو (2005)، ص. 72 - 79].





الشكل 1. 6. القسم B. مخطط ترسيمي لماكنة التجديل. ما إن يتم انتساخ النسخة الأولية للرسل mRNA، حتى تتشكل في الكائنات الحية العليا، وبخاصة الثدييات والرئيسات، والإنسان على وجه الخصوص، بنية إنزيمية بروتينية تتألف من أكثر من مئة جزيء بروتيني مختلف، وتعرف بجسيم التجديل أو السبلايسوزوم spliceosome، يتولى تحرير editing جزيء RNA، أي تهيئته للطباعة (الترجمة). وتضبط هذه السيورة المعقدة في الكائنات الحية العليا بواسطة بروتينات تنظيم التجديل splicing regulatory proteins (SR)، التي تعمل على تحديد الإكسونات، وتوجه جسيم التجديل إلى مقرات تجديل (قطع ووصل) نوعية. إن SR تحدد إذا متى وكيف يتم التجديل التناوبي لجين من الجينات. يتم في المرحلة الأولى (القسم العلوي) ارتباط أحد بروتينات SR بكل إكسون من نسخة RNA الأولية في نقاط نوعية ومحددة تماماً ضمن الإكسون الواحد. إن هذا الارتباط يوسم الإكسون للتجديل من قبل ماكنة التجديل بتعبئة جزيئين قصيري التسلسل من small nuclear RNA، snRNA، يعرفان بالرمزين U1 و U2، ويرتبطان ببداية وبنهاية الإنترون. يتشكل جسيم التجديل (القسم المتوسط من الشكل) بإضافة ثلاث جزيئات أخرى من snRNA، هي U4 و U5 و U6 وأكثر من 100 نوع من بروتينات التجديل. يقوم جسيم التجديل عندئذ بفصم الإنترونات بعملية قص سريعة وحادة، ويربط الإكسونات بعضها ببعض، فيتشكل mRNA نهائي، ينضج بسيرورتي التقلنس والتذييل. كما يمكن للبروتين SR أن يثبط التجديل (القسم السفلي من الشكل) عوضاً عن تعزيزه (القسم العلوي) بارتباطه بمثبط التجديل الإكسوني (ESS) exonic splicing suppressor، فيزيل إكسوناً (الإكسون 2 في الشكل) عوضاً عن أن يربطه بالإكسونين 1 و 3. [عن المرجع المذكور في القسم A من هذا الشكل؛ أي الشكل 1.6.A]. ويعتقد البعض أن التجديل التناوبي يشكل إحدى السيورات التي استعملت في خلق الإنسان؛ أي في إنشاء البروتينات

← والتذييل. كما يمكن للبروتين SR أن يثبط التجديل (القسم السفلي من الشكل) عوضاً عن تعزيزه (القسم العلوي) بارتباطه بمثبط التجديل الإكسوني (ESS) exonic splicing suppressor، فيزيل إكسوناً (الإكسون 2 في الشكل) عوضاً عن أن يربطه بالإكسونين 1 و 3. [عن المرجع المذكور في القسم A من هذا الشكل؛ أي الشكل 1.6.A]. ويعتقد البعض أن التجديل التناوبي يشكل إحدى السيورات التي استعملت في خلق الإنسان؛ أي في إنشاء البروتينات

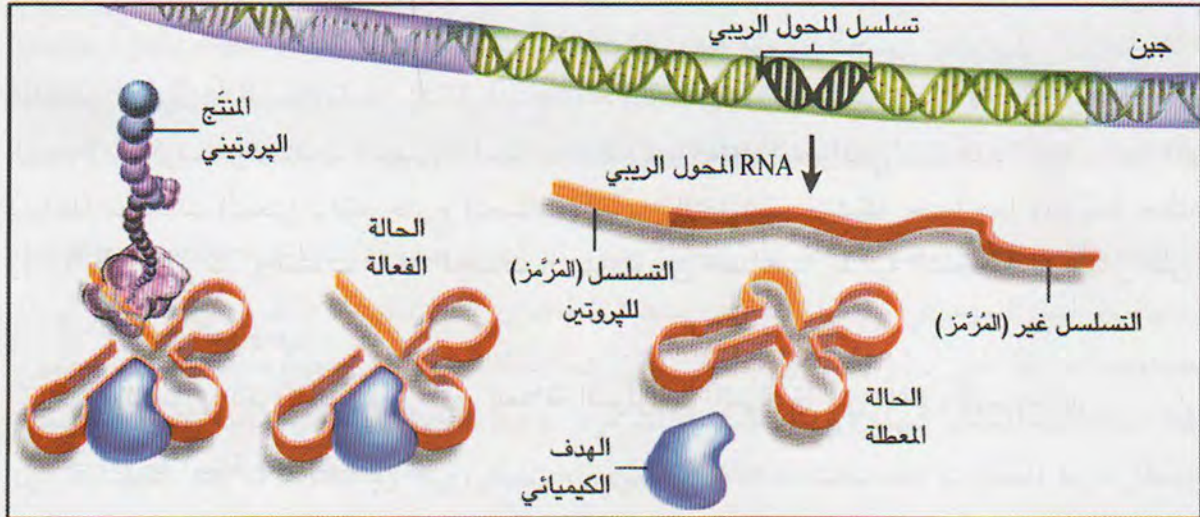




← التي أدت إلى تشكل القشرة المستحدثة في الدماغ، وإلى انتصاب القامة وتحرر الطرفين العلويين، وإلى تقابل الإبهام مع الأصابع الأخرى، وإلى تشكل حجيرة حنجرية صوتية ذات أبعاد نوعية خاصة وحبال صوتية بشرية. إن هذه الصفات الرئيسة الأربع هي التي تميز الإنسان مخلوقاً عن القردة إنسانيات الشكل، وبخاصة الشيمبانزي، كثدييات نشأت بالتطور. انظر أيضاً المراجع الأربعة المذكورة في نهاية هذه المقالة التي اقتبسنا منها الشكل 1.6 بقسميه.

### 1.3. جينات RNA وواسمات ما بعد الجينات

ولكن تبين في العام 2003 أن العلاقة بين الجين والبروتين (بين النمط الجيني والنمط الظاهري) ليست بهذه البساطة. وكما سنوضح فيما بعد (انظر الفصلين الخامس والسادس)، فإن هنالك جينات كانت تسمى "الجينات الكاذبة"، اعتقد أنها لا تعمل، فتبين أنها ليست كذلك. كما أن ما كان يعتقد أنه حطام أو رُمم تطوري (ويشكل أكثر من 98,5 في المئة من كامل DNA خلايانا)، يحوي جينات خاصة بالحمض النووي الريبسي (RNA)<sup>6</sup>، سُميت جينات RNA فقط (RNA-only genes)؛ تُنتسخ على شكل تسلسلات قصيرة من RNA؛ أي إنها لا ترمز بروتين ما، ويعرف قسم منها أيضاً بتسلسلات RNA الصغيرة micro RNA؛ تضبط جينات البروتينات الخاصة بنمو الخلية. ويتم هذا الضبط بآلية تعرف بسيرورة اعتراض (RNA interference، أو RNAi)، يترايط في هذه السيرورة التسلسل الصغري مزدوج الشريطة ذو الشكل المماثل لدبوس الشعر (الذي يُعرف بمضاد المعنى antisense) بالرسيل مسبباً تخربه، فيؤدي ذلك في النهاية إلى كظم الجين. أضف إلى ذلك وجود تسلسلات خاصة من RNA؛ تعرف بالمحولات الريبية riboswitches (الشكل 7.1)؛ يقوم الجزيء الواحد منها بوظيفتين: فإحدى النهايتين تعمل كمستقبل receptor لجزيء كيميائي صغير، يؤدي دور الرابطة ligand. وتعمل النهاية الأخرى كرسيل مرمز للبروتين. فما إن تترايط الرابطة بالمستقبل، حتى تتفعل النهاية المرمزة، وتقوم



الشكل 1.7. مخطط ترسمي للمحول الريبسي، ولآلية عمله. [عن: Gibbs, W. Sci. Am. 289(5), 26-33 (2003). لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 20، العددان 2 و 3، فبراير/مارس (2004)، ص. 30 - 37]. [انظر أيضاً: Barrick, J.f. and Breaker, M.M. Sci. Am. 296(1), 50-57 (2007)، إنه مرجع مهم جداً].





بتركيب البروتين المرمز. كما يمكن لتسلسل DNA المتمم للجين (الموجود على الشريطة الثانية)، أن ينتسخ على شكل تسلسل من "mRNA" متمم للرسيل الأصيل. لذا، فإن معناه يكون معاكساً لمعنى الأخير (أي من دون معنى). ويسمى هذا التسلسل المتمم بمضاد المعنى antisense RNA أيضاً. يستطيع هذا التسلسل أن يترابط بسبب التتامية بالجين الوظيفي، مسبباً كظمه. إن تنظيم عمل الجينات التقليدية (المُرمزة) يتم من قبل أنواع RNA الصغرى والإنترونات، وذلك بالإضافة إلى البروتينات.

كما اكتشف مؤخراً أنه يمكن تحويل التعبير الجيني بواسطة سيرورات، أطلق على مجموعها تعبير "واسمات مابعد الجينات" epigenetic marks<sup>7</sup> وتتناول هذه السيرورات، التي سنفصلها فيما بعد (انظر الفصل السادس): 1. التبصيم الجينومي genomic imprinting؛ أي نسخة الجين الأمومية أو الأبوية، التي ستعمل في مرحلة ما من مراحل حياة المرء الجنينية أو البالغة. 2. العلاقة التبولوجية للهستونات (البروتينات القلوية الخمسة التي ترتبط بتسلسلات DNA، وتشكل معه الكروماتين أو مادة الصبغي) بهذه التسلسلات. 3. درجة تمثيل (ارتباط زمرة الميثيل -CH<sub>3</sub>) بنيكليوتيد السيتوزين المتبوع بالguanines (أي CpG) من DNA. 4. درجة أستلة (ارتباط جذر الأسيتيل -CH<sub>3</sub>CO) الهستونات (الشكل 8.1). 5. فاعلية الترنسبوزونات transposons (مفردها ترنسبوزون)، وهي قطع صغيرة من DNA ذات أصل فيروسي، انجبلت في ذخيرتنا الوراثية في خلال حقبة تطورية طويلة، وتشكل أكثر من 45 في المئة من كامل ذخيرتنا الوراثية. إن هذه التسلسلات القصيرة تستطيع أن تقفز من مكان إلى آخر في الصبغي الواحد، أو حتى من صبغي لآخر؛ مفعلة الجين الذي تستقر بقربه، أو كاظمة إياه.

يمكننا الآن أن نجمل صفوف السيرورات المسؤولة عن كامل نمطنا الظاهري بثلاث طبقات<sup>(\*)</sup>:

1. التسلسلات المُرمزة للبروتينات (الجينات التقليدية) المسؤولة عن خصائص النوع؛ أي خصائصنا كبشر، وعددها 23 ألف جين تقريباً (ماتمخض عنه مشروع الجينوم البشري). 2. تسلسلات DNA غير المُرمزة، المسؤولة عن شكل أنواع RNA الصغرى، بدءاً من جينات RNA فقط (بما في ذلك المحولات الربيبية ومضادات المعنى والجينات الكاذبة و RNA الاعتراضي). إن هذه التسلسلات كلها - ماعدا مضادات المعنى - تقع خارج الجينات المرمزة التقليدية، وتشكل جزءاً مما كان يُعدّ خطأً ورُماً تطويرين. 3. واسمات مابعد الجينات المسؤولة عن خصائصنا الفردية الشخصية، وتشتمل على:

أ- التبصيم الجينومي.

ب- الرموز (الكود) الهستوني؛ أي العلاقة التبولوجية (الفراغية) بين DNA والهستونات.

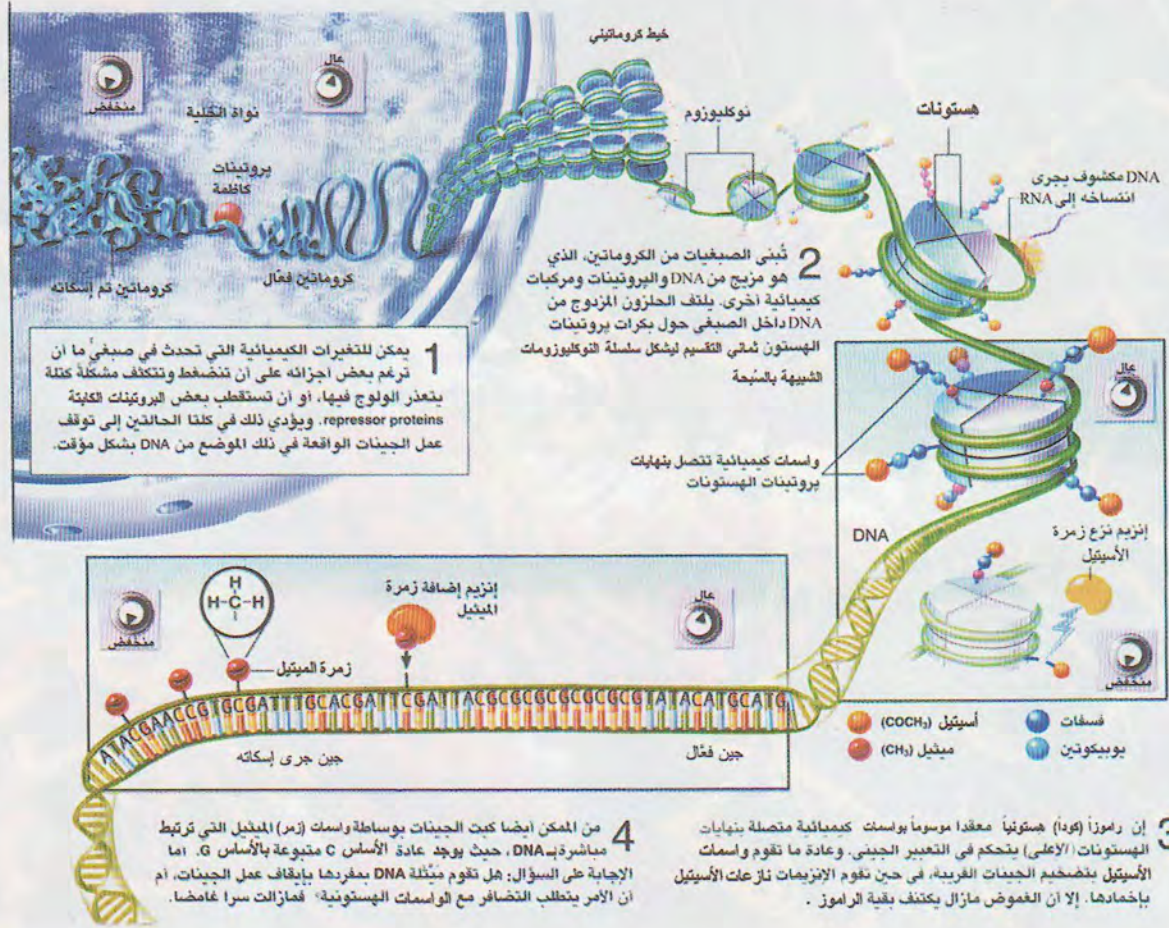
ج- درجة أستلة هذه الهستونات.

د- درجة تمثيل DNA.

هـ- فاعلية الترانسبوزونات.

\* الطبقة layer: مجموعة من المعلومات مترابطة فيما بينها ترابطاً منطقياً ذا معنى بيولوجي بنيوي ووظيفي.

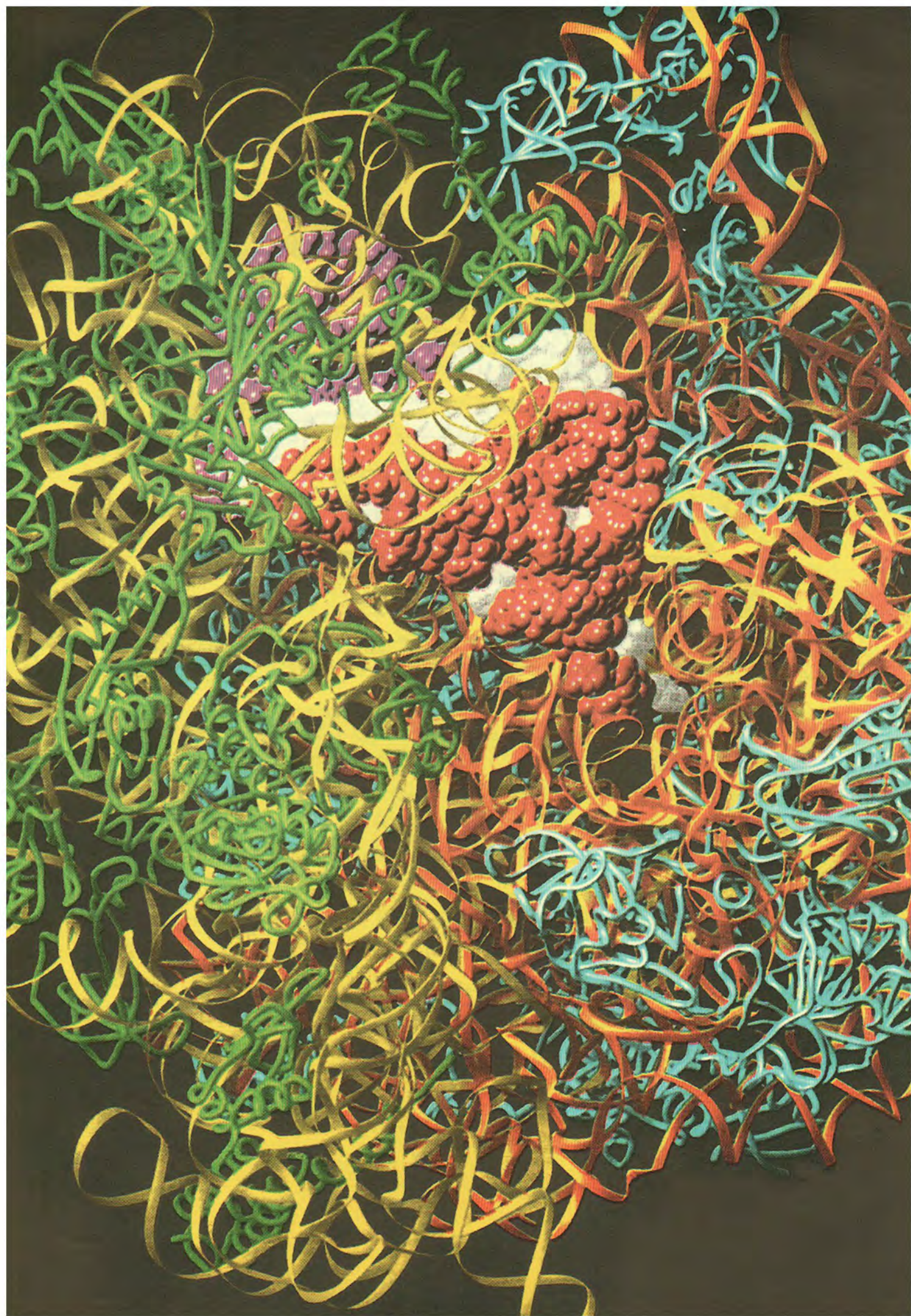




الشكل 1. 8. مخطط ترسمي لبنية الكروماتين (DNA والهستونات)، والتوكليوزومات (الجسيمات النووية)، وارتباط زمر الميثيل - التمثيل - بجزيء DNA، وارتباط زمر الأسيثيل - الأسئلة -، والفسفات - الفسفرة -، واليبيكوتين - الالبيكوتين - ببروتينات الهستونات. كما يوضح الشكل آلية عمل الترنسبوزونات [عن: Gibbs, H. Sci. Am. (2003), 106-111, 289(6) لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد والعدين الواردين في المرجع الذي اقتبس منه الشكل 1.7، ص. 38 - 45].

بناءً على ماتقدم، يمكننا تعريف الجين بقولنا: إنه الوحدة الانتساخية unit of transcription الانتهاية، التي تسهم في تشكيل جزء من نمطنا الظاهري كنوع بشري، وكفرد من هذا النوع، له خصائصه الفردية التي تميزه عن أي شخص آخر. كما يمكننا تعريف الجينوم بقولنا: إنه مجموع الطبقات الثلاث المشار إليها؛ أي التسلسلات المُرمَّزة، وجينات RNA فقط، وجينات مضادات المعنى (ويتمثل نوعا الجينات هذه بجينات RNA الصُّغرى أو المِكروي). وواسمت ما بعد الجينات. إن الانتهاء من تعرف الجينات المُرمَّزة (مشروع الجينوم البشري) لا يمثل إذن سوى المرحلة الأولى من تعرفنا الجينوم البشري، ونقطة الانطلاق في فهمنا له.







## الفصل الثاني

### التاريخ التطوري للجينوم البشري

#### 2. 1. مقدمة عامة

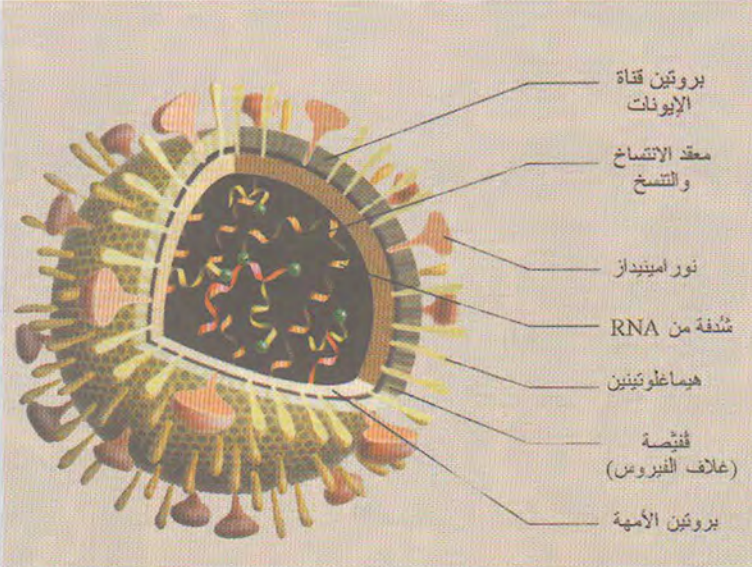
ليس DNA، ومن ثم الجينوم (كما يعتقد البعض)<sup>3</sup> هو سر الحياة الوحيد، إنه أحد هذه الأسرار. كما أن الحياة لم تبدأ أصلاً بهذا الجزيء ذي الصلابة غير العادية. لقد بدأت الحياة أولاً - كما سنعرض لذلك لاحقاً - بجزيء RNA، ثم نشأت البروتينات بفاعلية هذا الجزيء. فسر الحياة يشمل بصورة أساسية RNA والبروتينات ثم DNA، وما ينتج عن فاعلية هذه الجزيئات الكبيرة macromolecules، وتأثيراتها مع مئات أنواع الجزيئات الصغيرة micromolecules، بدءاً بأيونات الصوديوم (من ملح الطعام) إلى الليبيدات (الشحوم) الفسفورية وعديدات السكر. ولكن حتى لو تمكنا من جمع كل الجزيئات التي تشكل أبسط الخلايا الحية (المفطورة التناسلية *Mycoplasma genitalium*، التي يتألف الجينوم لديها من 256 جين؛ أمر مستحيل بطبيعة الحال لأسباب موروثية في الحياة نفسها) ضمن غشاء يشبه الغشاء الخلوي (كالليبوزوم liposome أو الجسيم الشحمي)، فإننا لن ننشئ جملة حية (انظر المرجع 4، ص. 421). إن أشكال الحياة مازال (وستبقى في اعتقادنا الشخصي) خارج حدود فهم الإنسان الحالي وقدراته (الشكل 2. 1).



الشكل 2. 1. القسم A. صورة بالمجهر الإلكتروني التفريسي (الماسح) للجسيمات الفيروسية المسؤولة عن الإصابة بالنزلة الوافدة يتألف جينومها من RNA [عن المرجع 4، ص. 386، عن Note (1998) 315, 18 La Recherche]. يحمل الجسيم الفيروسي على سطحه بروتينين هما الهيماغلوكتينين (H) وإنزيم النورامينيداز (N)، يساعدانه على اختراق أغشية خلايا المضيف. لقد تسببت طفرة في هذا الفيروس بحدوث جائحة النزلة الوافدة الإسبانية عامي 1918 و 1919، التي راح ضحيتها عشرات ملايين الناس. وتسبب حالياً في الإصابة المميتة المعروفة عامة بإنفلونزا الطيور (يقتل الطيور وينتقل بواسطتها)، وعاملها الممرض هو الذرية H5N1 (انظر الشكل التالي 2. 1. B).

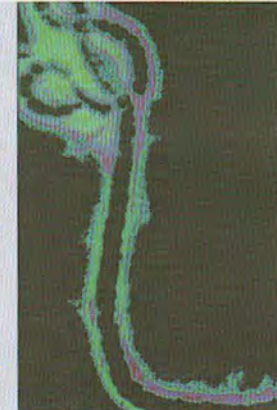


الشكل 2. 1. القسم B. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتيجة تحليل طراز انعراج الأشعة السينية لمقطع تماسي في الفيروس H5N1 أحد ذراري فيروس النزلة الوافدة، H من هيماغلوكتينين، و N من نورامينيداز - (وهو العامل الممرض الذي يسبب إنفلونزا الطيور)، ويهدد حالياً حياة آلاف الناس في آسية وإفريقية وأوربة، وربما في قارات أخرى. لاحظ جزيئات الهيماغلوكتينين وإنزيم النورامينيداز على سطح قفيصة capsid الفيروس، التي تساعد على النفوذ داخل



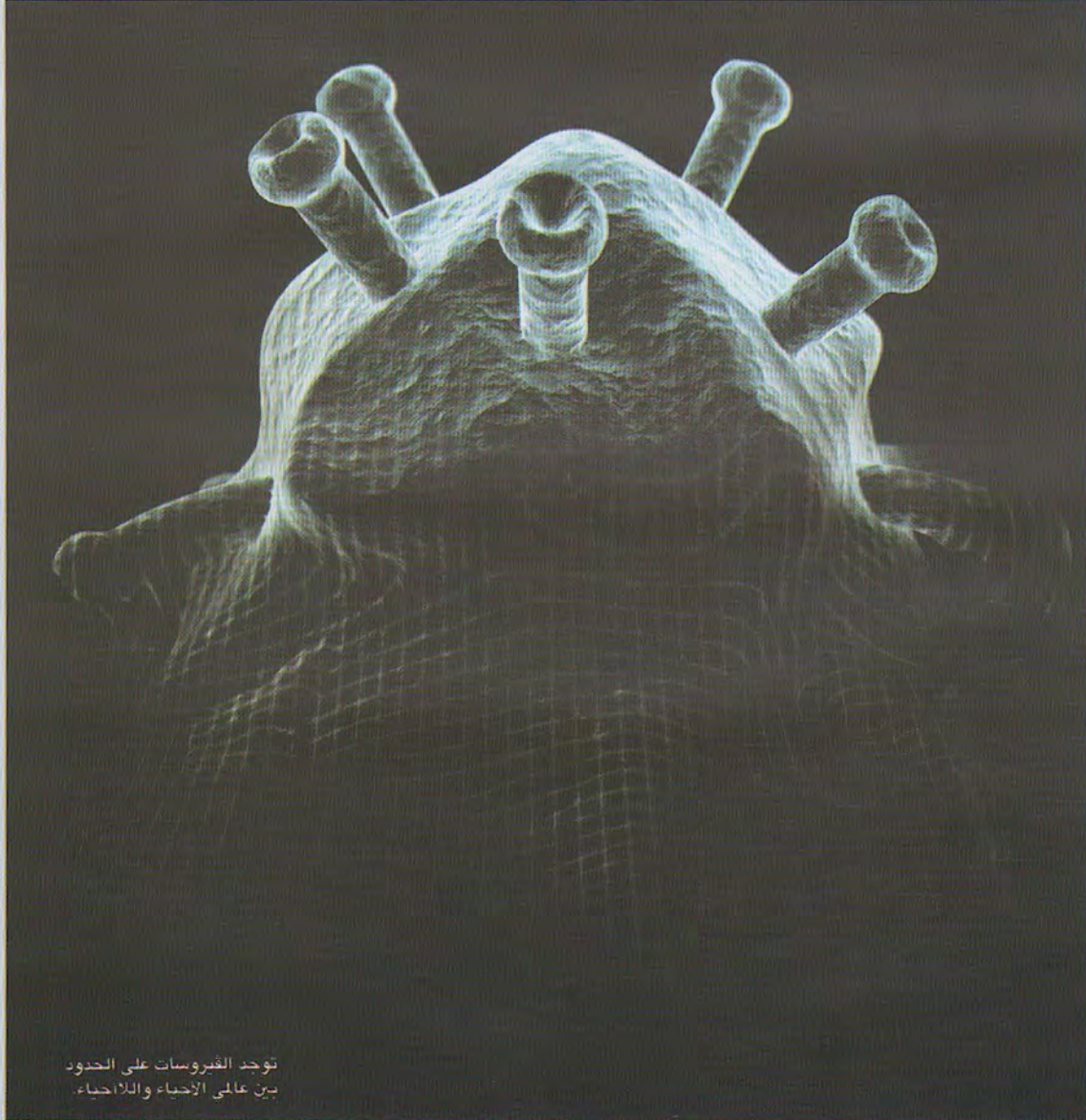
خلايا المضيف. إن صعوبة تحضير لقاح مضاد للفيروس ناجمة عن المقدرة العالية على الطفر التي يتمتع بها الفيروس، فيغير باستمرار بنية جزيئي سطح القفيصة (الهيماغلوكتينين وإنزيم النورامينيداز). [عن (2006) 393, 42-45 La Recherche S. corsne].

الشكل 2. 1. القسم C. صورة بالمجهر الإلكتروني التفريسي (الماسح) للفيروس المسبب لمرض إيبولا Ebola (إيبولا اسم النهر في إفريقية حيث انتشر المرض القاتل عامي 1976 و 1995 في سكان ضفتيه). يتسبب الفيروس (الذي ينتقل كفيروس النزلة الوافدة و "إنفلونزا" الطيور بواسطة الهواء) بتمزق جدران الأوعية الدموية للمصاب. [عن المرجع 4، ص. 388، عن (2000) 288, 287-293 Lederberg, J. Science]. وتنفرد الفيروسات - دون الكائنات الحية الأخرى - في ما يتعلق بغموض أصلها ومكانتها التصنيفية، فهي لا تجد لها مكاناً واضحاً لا لبس فيه بين البدئيات أو بدائيات النوى أو حقيقيات النوى. ولا نعرف منها إلا بعض ما يعيش ضمن الخلايا الحية حيث غالباً ←





← ما يسبب مرضاً من الأمراض؛ أي لا نعرف منها إلا ما هو طفيلي؛ يطوف - كما يرى البعض - بين المادة الحية واللاحية. تتألف المادة الوراثية (الجينوم) للكثرة منها من DNA، بيد أن أعداداً كبيرة من الفيروسات تؤوي RNA كجينوم. ويمكن للفيروسات أن تجبل جينومها في DNA أعراس (بيوض ونطاف) الكائنات الحية الأخرى، فتصبح جزءاً من جينومات هذه الكائنات. ويرى البعض أن ما يقرب من 8 في المئة من جينوم الإنسان يتألف من تسلسلات مماثلة لما يوجد في الفيروسات الغيرية (أي أن جينومها يتألف من RNA). [انظر، من أجل دراسة مفصلة لأصل الفيروسات ودورها في التطور، Villarreal, L. P. Sci. Am. 291(6), 100-105 (2005). لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 21، العددان 7 و8، يوليو / أغسطس (تموز / آب)، 4 - 9 (2005). كما يُنصح بالاطلاع على المراجع الأربعة الموجودة في نهاية هذه المقالة].



توجد الفيروسات على الحدود  
بين عالمي الأحياء واللاحياء.

الشكل 2. 1. القسم D. محاكاة حاسوبية لجزء من جسيم فيروسي عام، يظهر عدداً من مستقبلات سطح القفيصة. [عن Villarreal, L. P. Sci. Am. 291(6), 100-105 (2005). انظر، من أجل الترجمة العربية لهذه المقالة "مجلة العلوم" (الكويت)، الشكل السابق C.1.2].





الشكل 2. 1. القسم E. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) للبديي *Haloferax mediteranei* (اليمن) من (البدييات *archaea*. تشتمل الحياة على البدييات، وبدائيات النوى *prokaryotes*، وحقيقيات النوى *eukaryotes*). يعيش هذا البديي حياة حرة (خلافاً للمفطورة التناسلية والمفطورات الأخرى كالمفطورة السلية أو الجذامية أو الرئوية أو اللعابية، وهلمّ جرّاً، التي تعيش ضمن الخلايا الحية) على سبخات ملحية (اليسار) حيث يصل تركيز الملح إلى أكثر من 1,5 مول / لتر؛ أي أكثر من 88 غرام / لتر في حال كلوريد الصوديوم - ملح الطعام. يحوي ماء البحر ما يقرب من 35 غرام / لتر من كلوريد الصوديوم. [الشكل عن المرجع 13، ص. 19]. وتجدر الإشارة إلى أن البدييات استعمرت بمفردها الأرض قرابة ثلاثة مليارات عام.

الشكل 2. 1. القسم F. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) للبديي المتفطرة السلية *mycobacterium tuberculosis*، العامل الممرض الذي يسبب التدرن السلي، وكان قد قتل ملايين الناس قبل اكتشاف البنسلين في خمسينيات القرن الماضي. إن هذا البديي بدأ منذ أكثر من عشرة أعوام يستعصي على (يقاوم) المضادات الحيوية، ويختبئ داخل البلعميات الكبيرة التي يفترض أن تلتهمهم وتخلص منه.

[عن 12، 324، La Recherche Note, (1999)].







الشكل 2. 1. القسم G. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لـ الزائفة المتألقة *Pseudomonas fluorescens*، من بدائيات النوى؛ تفسد الحليب واللحم والبيض. وعلى الرغم من أن معظم جنس الزائفة غير متجانس الأفراد، ويعمل كمرضات (زائفة القيح الأزرق *P. pyocyanae*، والزائفة الزنجارية *P. aeruginosa* وخامجة المجاري البولية على وجه التخصيص)، فإن بعض أفرادها يفكك بقع النفط الطافية على سطح الماء، وبعضها الآخر يحول النفايات العضوية إلى مركبات معدنية. لاحظ قطبية الأهداب. [عن Trieu - Cuot, T. et Poyart, C. [La Recherche 314, 62-66 (1998)].





الشكل 2. 1. القسم H. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لـ *Helicobacter pylori* البوابية التي تعيش على الطبقة المخاطية التي تغطي بطانة الجدار الداخلي لمعدة الإنسان. إن هذا الجرثوم بدائي النواة مسؤول عن أكثر من 90 في المئة من حالات القرحة الهضمية (تخرب في بطانة المعدة أو الاثني عشر - العفج - duodenum). وتؤهب الحلزونية البوابية حاملها للإصابة بأكثر أنواع سرطانات المعدة شيوعاً. إن ما بين 70 إلى 100 في المئة من أطفال البلدان النامية تحمل الحلزونية البوابية. ويصنفها البعض بين الكائنات المهددة بالانقراض بسبب كثرة استعمال المضادات الحيوية، وعدم عقلانية وترشيد هذا الاستعمال. [عن M. بليزر، "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 21، العددان 3/4، مارس / إبريل، ص. 58 - 66 (2005)].

الشكل 1.2.1. القسم I. مخطط ترسيمى لجينوم بدائى النواة

المستدمية النزلية *Haemophilus influenzae* ؛ أول

کائنات کی تمت سلسلہ کامل جینومہ، یرمز (یکوڈ)

الجينوم - ويبلغ حجمه 1 830 137 شفعاً (زوجاً)

من الأسس - 1 740 ب و تنبأ مختلفاً و 70 نه عاً

من: RNA. تم: SmaI و NotI و RsrII إلى

انذيمات التقسّد (انظر الفقرة 1.2.3)، التي

استعملت في شط الحنوم، كما تشبه إلى مقرات

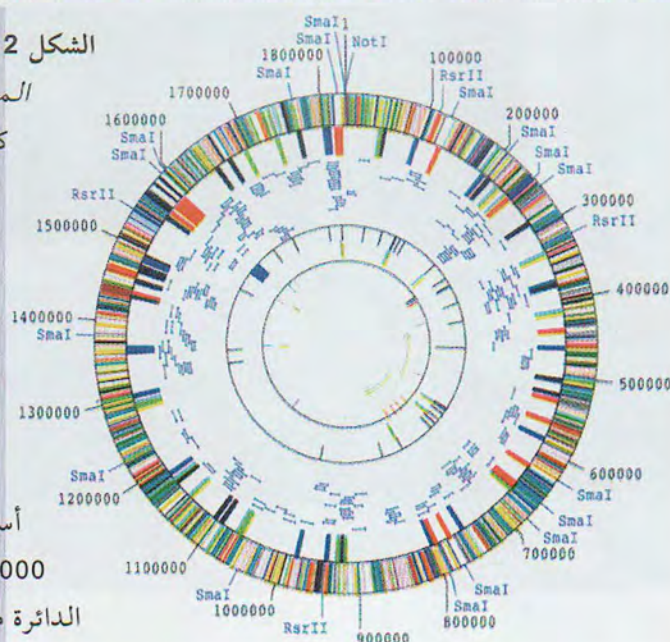
الشط. وبده أن تشب الأرقام ال أعداد أشفاء

(أ: و ا ح) الأيسر ، متزايدة من الساعة 1 (10 000)

(ب) إلى الساعة 12 (1 830 137 أساساً) بمقدار

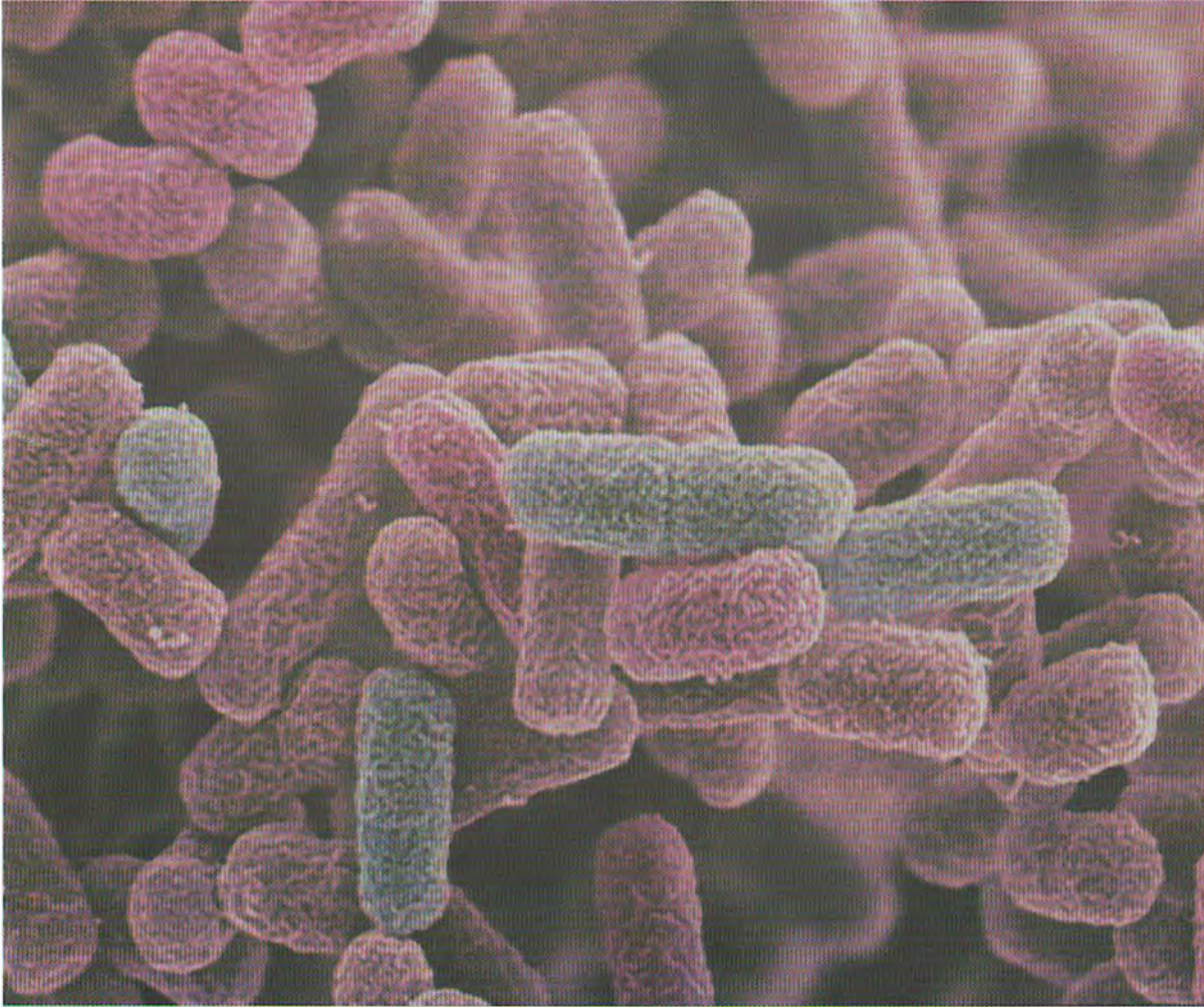
10 أساس لكا درجة تشبه القطع تحت محيط

إشارة إلى عدد شذف الحلمة التي تم الحصول





عليها باستعمال إنزيمات التقييد الثلاثة المشار إليها، كما تبين تراكباتها (انظر الفقرة 2.3). [عن المرجع 13، ص. 148].



الشكل 2.1. القسم ل. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لبدايي النواة الإشريكية القولونية *Escherichia coli* الذائعة الصيت، التي تستوطن معي الإنسان (يحتوي كل غرام واحد من براز الإنسان السوي مقدار عشرة ملايين جرثومة). تشكل الإشريكية القولونية جزءاً أساسياً من بنية flora المعوي، فهي تثبط نمو الجراثيم الضارة، كما تتركب عدداً من الفيتامينات التي لا يستطيع الإنسان تركيبها. ولكن بعض الأنماط المصلية الطافرة والنادرة، مثل O157:H7، تتركب ذيفانات شديدة السمية تُحدث في الإنسان التهاب القولون النزفي، الذي قد يكون مميتاً، كما حدث في الولايات المتحدة في العامين 1982 و 1993 نتيجة تناول اللحم (الهمبرغر) غير المطهو جيداً، وكما حدث مؤخراً في اليابان نتيجة تناول بذور الفجل الأبيض المستورد من الولايات المتحدة، وقضى في هذا التسمم ما يزيد على 11 000 إنسان. وتخرب الذرية (النمط المصلي) O157:H7 الهيموغلوبين كي تحرر أيونات الحديد لتستعملها في استقلالها الخاص بها. [عن [Note, Biotech News Interl. 11(1) 1-2, 21 (2006)].

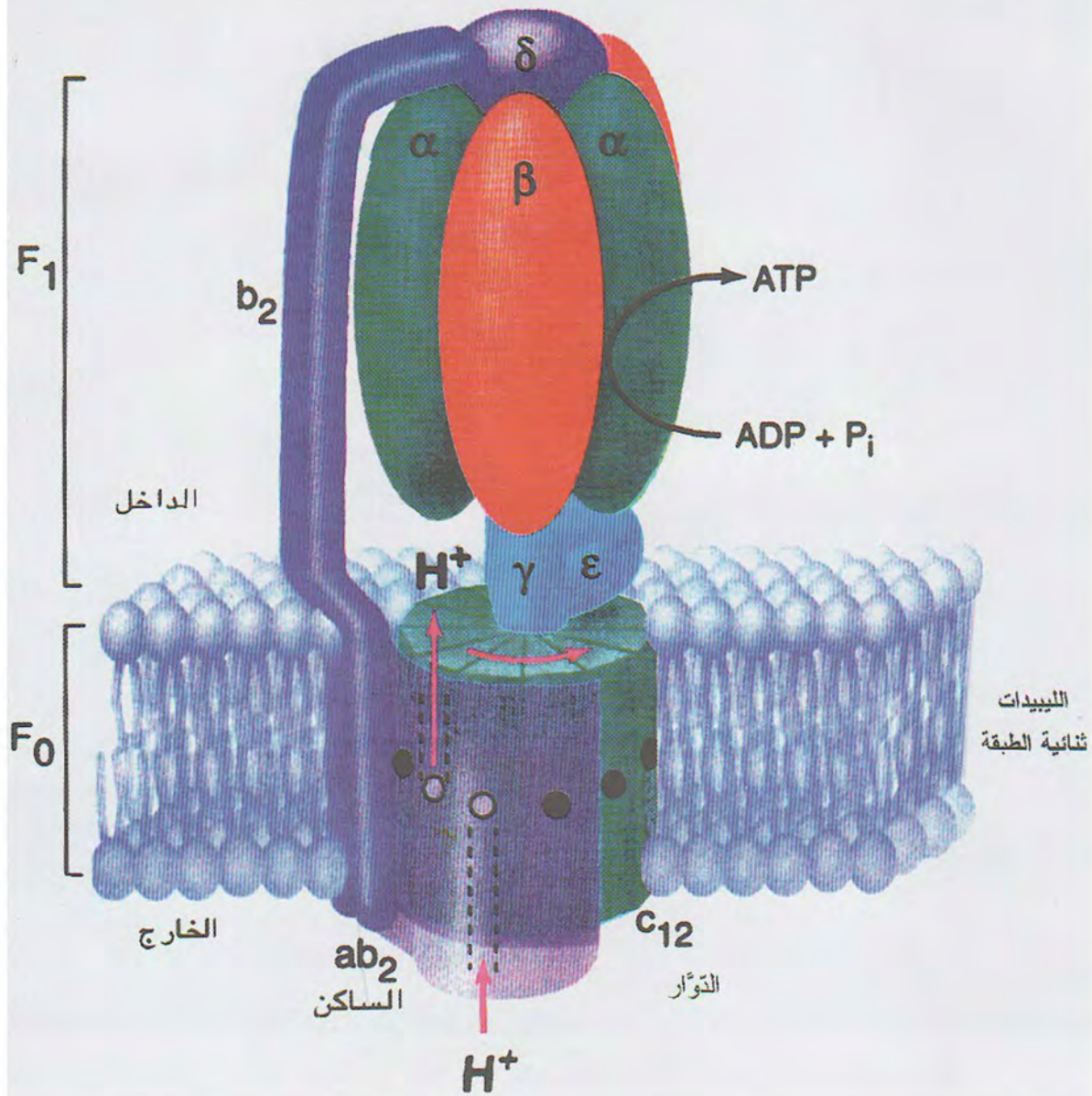




الشكل 2. 1. القسم K. الإشريكية القولونية وسياتها كما تظهر بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح). إن المحرك الدوراني (انظر الشكل التالي 2. 1. القسم L) يولد الطاقة الكيميائية على شكل ثالث فسفات الأدينوزين ATP، فتتحول بواسطة الجزيئات البروتينية القلوصة (الأكتين والميوزين، وهلمّ جرّاً) إلى طاقة حركية سباحية تتيح للجراثيم بدائي النواة التحرك في الوسط السائل (أمعائنا خاصة). لاحظ قطبية الجراثيم ممثلة بالسياط الثلاثة (أهداب طويلة). تنجم الحركة السباحية عن تكامل تقلص مليارات الجزيئات القلوصة في الأهداب والسياط. [عن: M.G. وايتسايدس، "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 18، العددان 9/8، سبتمبر / أكتوبر (أيلول / تشرين الأول)، ص. 56 - 61 (ص 57) (2002)].

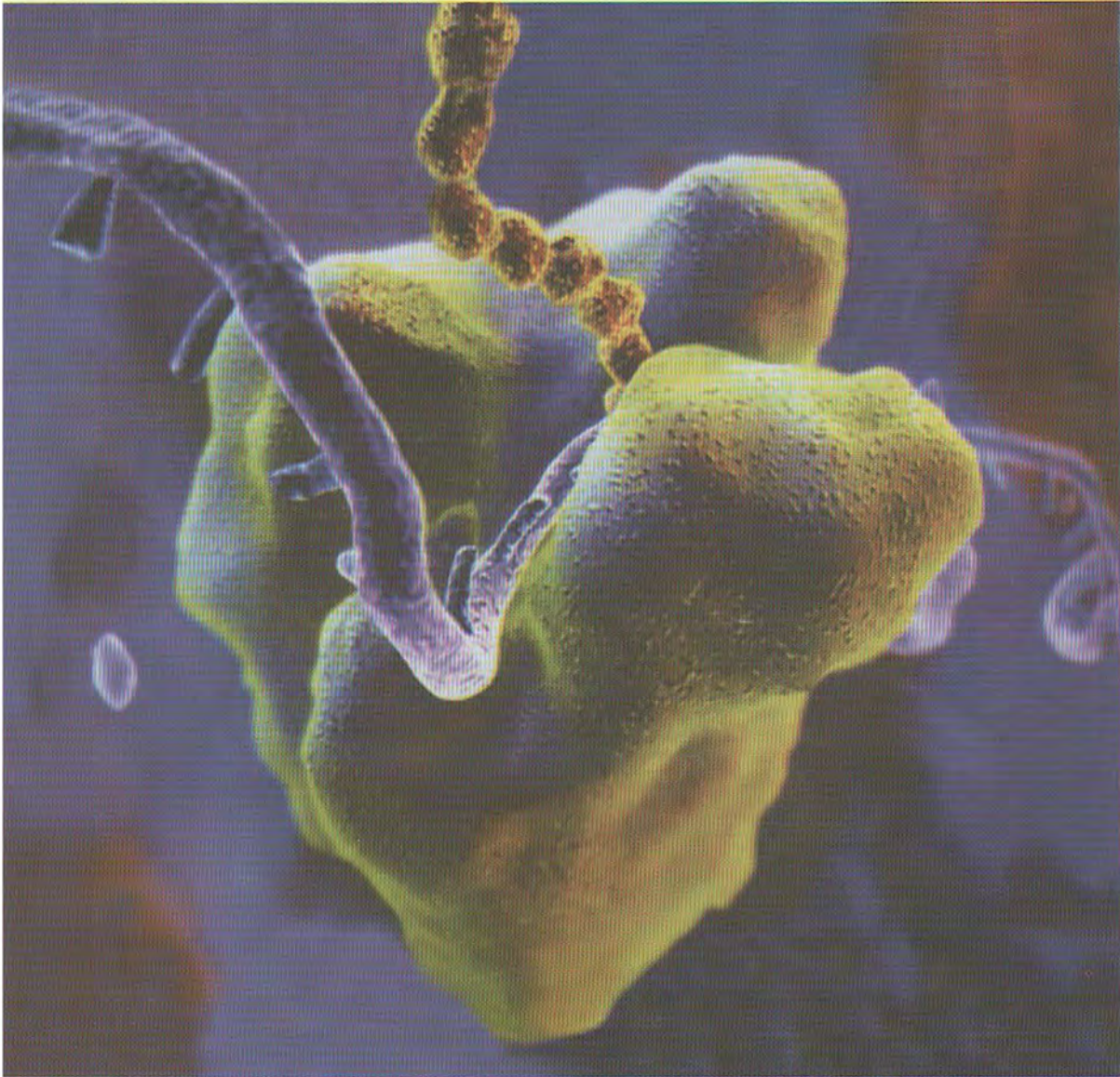
الشكل 2. 1. القسم L. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتيجة تحليل طراز انعراج الأشعة السينية لطراز المحرك الدوراني (أصغر محرك نانوي الأبعاد أنشأه التطور الموجه) الذي يولد في الإشريكية القولونية *E. coli* ثالث فسفات الأدينوزين (ATP) حامل الطاقة بفعل الإنزيم سينتاز ATP. للمحرك مجالان F1 (داخل الجراثيم)، و F0 خارجها. إن قوة البروتونات (أيونات الهيدروجين  $H^+$ ) الحركية (ومصدرها الوسط السائل للجراثيم) تسبب دوران حلقة تتألف من 12 وُحدة (بروتينية) منغرزة في الغشاء الليبيدي ثنائي الطبقة، تقابلها عشر وُحدات في الخميرة الجعوية *Saccaromyces cerevisiae*. تدخل البروتونات عبر قناة دخول سيتوبلازمية خاصة (السهم الأحمر في الوسط)، وترتبط بكاربوكسيلات ثمانية الحمض الأميني حمض الأسبارتيك رقم 61 (الدائرتان المفرغتان) للوحدات البروتينية C ←





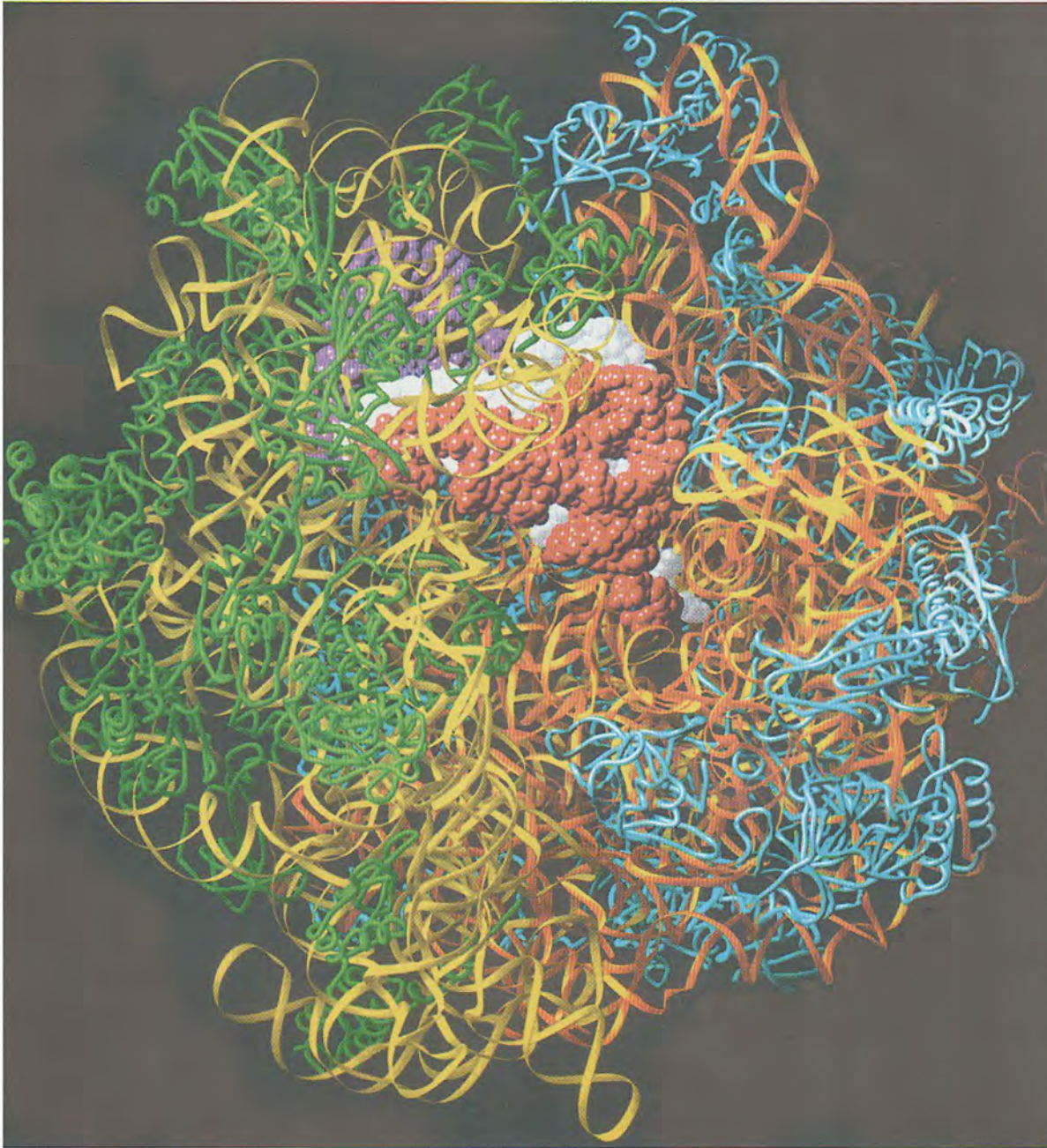
← الاثنتي عشرة. يدفع هذا الارتباط البروتوني مقر الارتباط (الدوائر السود) إلى دوران هذا المقر وانتقاله من الموضع a1b2 الساكن إلى الطور الليبيدي لغشاء الجرثوم. تصل البروتونات (بعد 12 عملية انتقال) إلى قناة الخروج التي توجد في مقر الارتباط للمجال الداخلي F1. وتبقى في أثناء ذلك الوحيدتان غاما وإيسيلون ثابتتين في ذروة الوحيدات C. وهكذا، فإن دوران الوحيدة C قليلة القسيمات (12 جزيئاً بروتينياً) يسبب دوران وحيدات سداسي القسم ألفا 3 - بيتا 3 (3 جزيئات ألفا و 3 جزيئات بيتا) للمجال F1. وتمسك الوحيدتان b2 ودلتا الوحيدات الفا 3 - بيتا 3 في موقع ثابت، فتدور عندئذ الوحيدة غاما داخل وحيدات سداسي القسم ألفا 3 - بيتا 3، مسببة تركيب ATP كطاقة كيميائية بوساطة إنزيم سينتاز ATP؛ أي أن الإنزيم يحول الطاقة الحركية - طاقة الدوران التي مصدرها بروتونات (أيونات) الهيدروجين - إلى طاقة كيميائية، مخزنة في ATP (ثالث فسفات الأدينوزين - adenosine triphosphate)، يستعملها الجرثوم لإنجاز أفعال الحياة والاستمرار (الاستقلاب والنمو والتكاثر والطفر والحركة). [عن Fillingame, R. H. Science 286, 1687 - 1688 (1999)].





الشكل 1.2. القسم M. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) للريبوزوم (الريبوزيم) (الأخضر الذهبي)؛ مصنع أو منصة تنضيد الحموض الأمينية، وذلك بربطها بالروابط الببتيدية. يتم تشكيل الروابط الببتيدية ضمن ميزابة الوحيدة الكبيرة للريبوزوم (الريبوزيم)، حيث يُقرأ جزيء الرسيل mRNA (الأرجواني) (أي يترجم) إلى حموض أمينية مرتبطة بعضها ببعض بروابط ببتيدية (تمّ حتى لحظة أخذ هذه الصورة إنشاء سلسلة ببتيدية تتألف من تسعة حموض أمينية - الحبيبات الذهبية للسبحة) (انظر، من أجل تفاصيل سيرورة تركيب البروتين، المرجع 4، ص. 246 - 258). [عن المرجع 4، ص. 257، عن "M.G. وايتسايدس"، "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 18، العددان 10/9، سبتمبر / أكتوبر (أيلول / تشرين الأول)، ص. 56 - 61 (2002)، وعن Note, Biotech News (2006) 1-2, 1-4 Internal 11 (1)]. ومع أن هذه الآلة النانوية الأبعاد أكبر حجماً من المحرك الدوراني الممثل في الشكل السابق (الشكل 1.2.k)، فإنها تبقى من أصغر الآلات التي صممها التطور الموجه ذو المعنى. ويوجد في كلّ خلية ملايين الريبوزومات، يتم فيها استعمال المعلومات الوراثية المرشّزة (المكوّدة) في DNA والمنتسخة على شكل mRNA لإنشاء البروتين؛ حصان الشغل في البيولوجية.





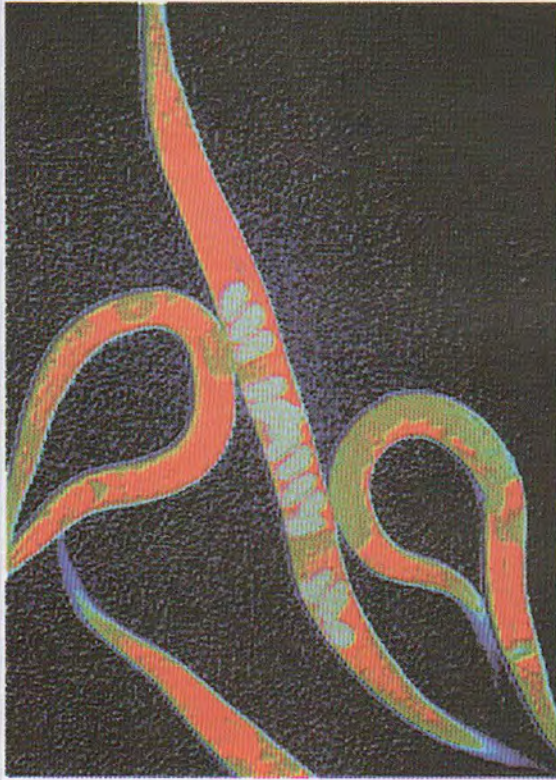
الشكل 1.2. القسم N. صورة مولدة بالحاسوب نتيجة تحليل طراز الريبوزوم (S 70)، جرى بتقنية انعراج الأشعة السينية. يتألف الريبوزوم (وهو ريبوزيم لأنه - بحمضه الريبي النووي الريبوزومي - rRNA 23 S يحفز كإنزيم تشكل الرابطة الببتيدية - انظر المرجع 4، ص. 256 - 257)، يتألف إذاً من وحيدتين (البرتقالي والأصفر)، تتكون الوحيدة الكبيرة منهما (S 50) من الحمضين الريبوزيمين S 5 و S 23 و 34 نوعاً من البروتين. وتتألف الوحيدة الصغيرة من S 18 rRNA وقرابة 21 نوعاً من البروتين (تتمثل البروتينات باللونين الأزرق والأخضر). وتعمل البروتينات حاملاً للحموض الريبوزومية rRNAs الثلاثة: S 28 و S 18 (أو S 23 و S 16 و S 5)، وتتوضع هذه البروتينات نحو الخارج. وضبط الريبوزوم هنا وهو يقوم بإنشاء البروتين. وتقوم جزيئات صغيرة من الحمض النووي الريبي الناقل tRNA (البنفسجي والأبيض والأحمر في مركز الريبوزوم) بنقل الحموض الأمينية إلى مقر ارتباط الحمض الأميني A (من أمينو أسيل)، حيث يُنقل إلى مقر تشكل الرابطة الببتيدية P (من بيتيديل) في الوحيدة الكبيرة، ومن ثم يتم إنشاء السلسلة الببتيدية (انظر، من أجل تعريف S، الفقرة 4.7). [الشكل عن المرجع 3، ص. 26].





الشكل 1.2. القسم O. صورة مولدة بالحاسوب لتحليل بنية إنزيم بوليميراز II - mRNA (الإنزيم الذي يتسخ RNA بدءاً من DNA)، جرى بتقنية انعراج الأشعة السينية في منظرين: جانبي (العلوي)، وجبهي (السفلي). يتألف هذا المعقد الجزيئي - الذي يعتبر بحق سيد الجزيئات - من 12 جزيئاً بروتينياً. لاحظ كيف يتوضع حلزون "واتسون - كريك" (حلزون DNA المزدوج، الأزرق الباهت) في بنية تشبه النفق حيث يتم انتساخ mRNA من الجين المعني. وخلافاً للاعتقاد الشائع، فإن DNA يأتي إلى الإنزيم وليس العكس. [عن - Cramer, P. et al. Science 288, 640 (2000)، 649، غلاف هذا العدد].





الشكل 2.1. القسم P. ثلاث صور لكائنات حية ذائعة الصيت، أدت وتؤدي دوراً مهماً في البيولوجية الجزيئية وفي الجينومات والبروتيومات. . A ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster*. [عن المرجع 4، ص. 422؛ عن (2000) 443 - 442, J. Nature Hodgkin]. . B الدودة الخيطية *Caenorhabditis elegans*. [عن المرجع 4، ص. 422؛ عن (2000) 808 - 804, T. Nature Gura]. . C نبات العربية *Arabidopsis thaliana* الذي يبلغ طوله ما بين 15 و 20 سنتي متراً (أخذ اسمه من المنطقة العربية الرعوية). الكائن الحي الذي ترمد بوضوح على قانوني "مندل"، فأصبحت - لأسباب أخرى إضافية - جزءاً من أزمة البيولوجية المعاصرة (انظر الفصل الحادي عشر من هذا الكتاب). انظر، من أجل تفاصيل أوسع عن هذه الكائنات الحية الثلاثة، المرجع 4، ص. 418 - 425.



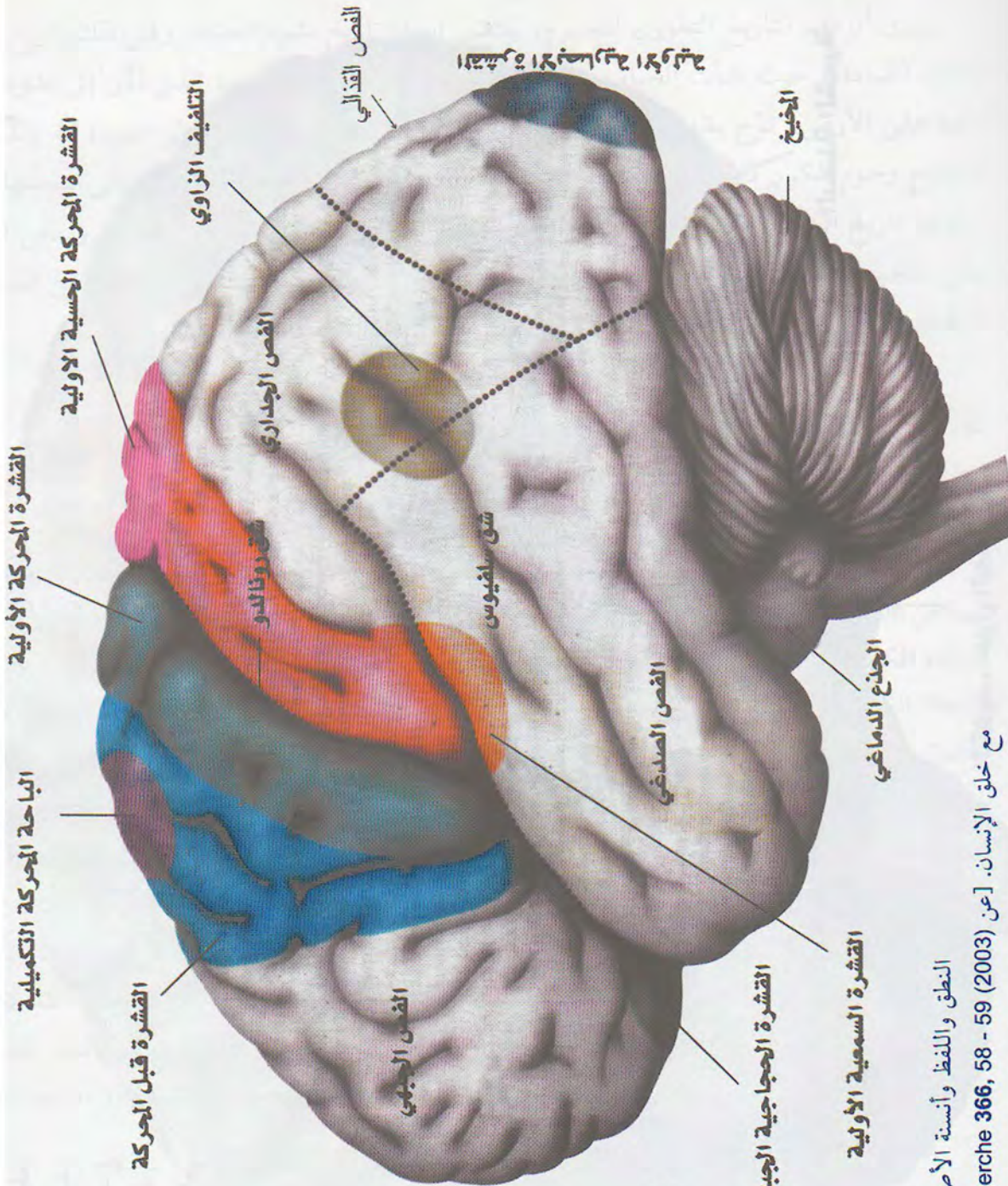


الشكل 2. 1. القسم Q.  
صورة الشيمبانزي، أقرب  
كائن حي إلى الإنسان. لقد  
تمّ الانتهاء من سلسلة  
كامل جينوم الشيمبانزي في  
شهر أيلول (سبتمبر) من  
العام 2005. لقد تبين،  
نتيجة الدراسة المقارنة  
المستفيضة لجينوم الإنسان  
بجينوم هذا القرد إنساني  
الشكل، أن صلات القرى  
أوهى بكثير مما كان يتوقعه  
أقل الداروينيين المحدثين  
تفاوتاً، وأن الفروق  
الكيفية بين تسلسلات  
الجينومين أكبر بكثير مما  
كان يُعتقد. فصحيح أن  
الفرق الكمي - إذا ما  
اعتبرنا تواتر نكليوتيد  
واحد من النكليوتيدات  
الأربعة - لا يتجاوز 2.1  
في المئة (أي أن المجموع  
الكمي للتشابه الكلي هو  
98,8 في المئة)، فإن  
الفروق الكيفية كبيرة،  
وأكثر بكثير مما كان يُتوقع.  
فبالإضافة إلى أن  
المجموعة الصبغية



الضعفانية في الشيمبانزي هي 48 صبغياً (مقابل 46 صبغياً في الإنسان)، فإن هنالك اختلافاً كبيراً في ما مجموعه 90 مليون شفع (زوج) من الأسس بين الجينومين، وكذلك وجود تسلسلات كثيرة غير متقابلة. لذا، فقد أبدى معظم الباحثين ارتيابهم في إمكان العثور على تسلسلات تشكل أساساً تطورياً لاشتقاق الخلال التشريحية الأربع الرئيسة التي تميز النوعين عن بعضهما، ونعني بذلك الجينات المرمزة (المكودة) لبروتينات القشرة الدماغية المستحدثة، وبروتينات انتصاب القامة ومن ثم تحرر الطرفين العلويين، وبروتينات تقابل الإبهام مع الأصابع الأخرى ليد اليد الواحدة، وأخيراً البروتينات التي تعطي الحنجرة البشرية شكلها، وتعطي الحبال الصوتية فيها المقدرة على اللفظ الواضح؛ خلال أربع تميز بها الإنسان عن الشيمبانزي (انظر أيضاً الفصل الحادي عشر من هذا الكتاب). [عن Choi, C. Q. Sci. Am. (2005) 36, 293(5)]. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، وستنشر قريباً في "مجلة العلوم" (الكويت).





الشكل 2. 1. القسم R.  
مخطط ترسمي للسطح  
الخارجي لنصف الكرة  
المخية الأيسر لدماغ  
الإنسان الذي يتألف من  
قاربة عشرة آلاف مليار (10<sup>13</sup>)  
خلية، ويحوي  
القشرة المستحدثة

، neocortex

ويحكم بتقابل  
الإبهام بالأصابع  
الأخرى لليد، وبحركات  
انتصاب القائمة، وبحركات  
النطق واللفظ وأنسة الأصوات؛ صفات أربع أتت كلها

مع خلق الإنسان. [عن (2003) 59 - 58 366 C. La Recherche Klingler].







ونرى أن فهم التاريخ التطوري للجينوم، يقتضي إيجاز تاريخ نشوء الحياة، وقبل ذلك تاريخ نشوء الكون (المادة)، حيث نشأت الحياة وفقاً لنظرية التطور الموجه ذي المعنى، الذي أدى إلى نشوء حياة ذكية على الأرض، تُوجّ بظهور الإنسان (خليفة الله في الأرض، لأنه خُلق على صورة الله ومثاله)، فأصبح وجود الكون ذا معنى. لقد تم تطوير هذه النظرية، والبرهان الاستقرائي على صحتها عبر "موجز تاريخ الكون: من الانفجار الأعظم إلى الاستتساخ البشري"، المرجع رقم 4. ويمكن في ما يلي تلخيص الأفكار الرئيسة في هذه النظرية (انظر خاصة الصفحات 349-353 من المرجع المذكور):

## 2.2. نظرية التطور الموجه

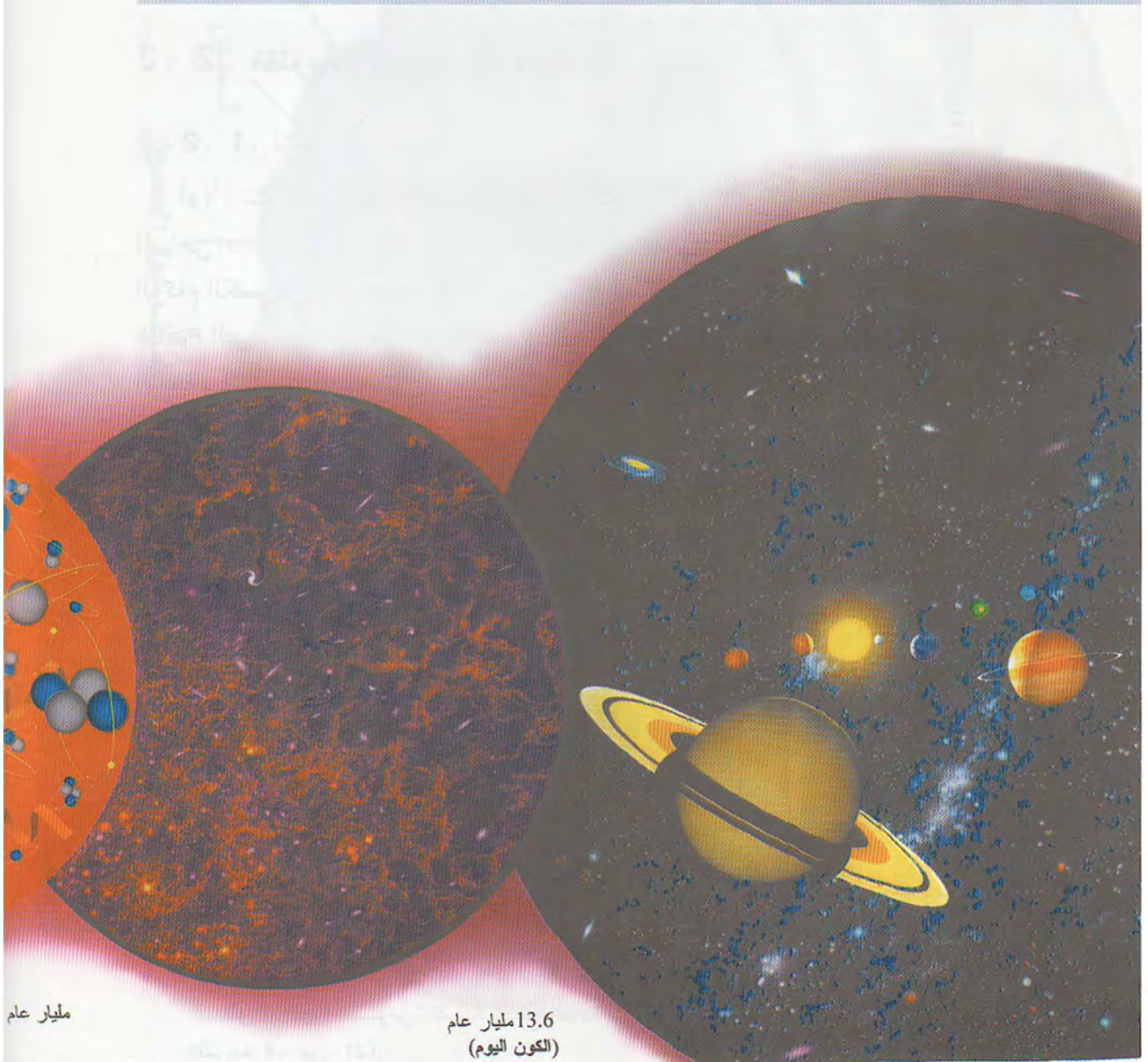
### 2.2.1. نشوء المادة

أولاً. نشأ الكون (المادة) من الطاقة بحدث الانفجار الأعظم Big Bang، أو الانفجار التضخمي الساخن Hot Inflationary Explosion (الشكل 2.2). وتم هذا الانفجار (الذي لم يشهد له الزمن مثيلاً) في الركام الكمومي cumulus quantus (المرجع 4، ص. 28 وما بعد)، الذي تخطى جداري "بلانك" Planck الفيزيائيين من حيث ارتفاع درجة الحرارة -  $10^{35}$  كلفن أو درجة مطلقة<sup>(\*)</sup>، ومبلغ صغر النقطة -  $10^{-35}$  سنتيمتر - (الركام الكمومي) التي حدث فيها الانفجار. كان هذا الركام غاية في الكثافة والشوش، يتألف من جسيمات غريبة غير مألوفة exotic، تتفانى وتنشأ باستمرار، ذات بنية وترية - حويصلية، لها أحد عشر بعداً. كانت قوى الطبيعة الأربع (الثقالة والنوويتان القوية والضعيفة، والكهرطيسية؛ الخالدة في المكان والزمن؛ إرادة الخالق) موحدة في قوة واحدة لاوظيفية (بسبب عدم وجود مادة تؤثر فيها). ومع حدوث الانفجار الأعظم (اللحظة صفر في عمر كون لا أمس له)، ونشوء المادة (المكان)، خُلق الزمن الذي شكل مع المكان متصلة continuum المكان - الزمن. لقد لاقت القوى الطبيعية الأربع في الركام الكمومي حتفها، حيث اختُرق من جديد جدار فيزيائي ثالث. ذلك أن توحيد هذه القوى فيزيائياً، يقتضي بناء مسرع؛ قطره يساوي قطر المجموعة الشمسية؛ أمر مستحيل بطبيعة الحال.

\* يعادل صفر "سلسيوس" Celsius أو الصفر المئوي 273 "كلفن" Kelvin. ويساوي صفر "كلفن" (أو الصفر المطلق -273 "سلسيوس" تقريباً. تصبح المادة في الصفر المطلق مجردة من الطاقة، وتتوقف عن الحركة (انظر المرجع 4، ص. 21).



الشكل 2.2. القسم A. مخطط ترسمي للتسلسل الزمني لنشوء الكون بحدث الانفجار الأعظم؛ حدث خلق الكون. [عن Fraser, G. et al. "The Search for Infinity", Pp. 104 - 105 (1998), George Philip Limited. لقد تُرجمت الطبعة الأولى من هذا الكتاب (للعام 1994) بالعنوان "البحث عن اللانهاية" من قبل مكّي الحسني وأحمد حصري، ونشرته "دار طلاس للدراسات والترجمة والنشر"، دمشق (1997).



مليار عام

13.6 مليار عام  
(الكون اليوم)



$10 \times 10^{45}$  ثانية



$10 \times 10^{45}$  ثانية



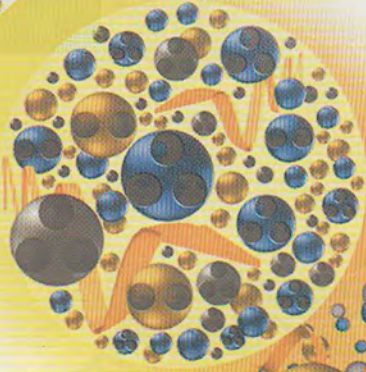
انفصال الثقالة كقوة



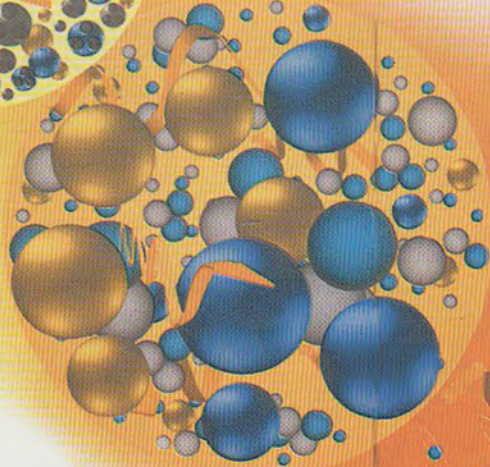
$10 \times 10^{32}$  ثانية



$10 \times 10^{11}$  ثانية



$10 \times 10^4$  ثانية



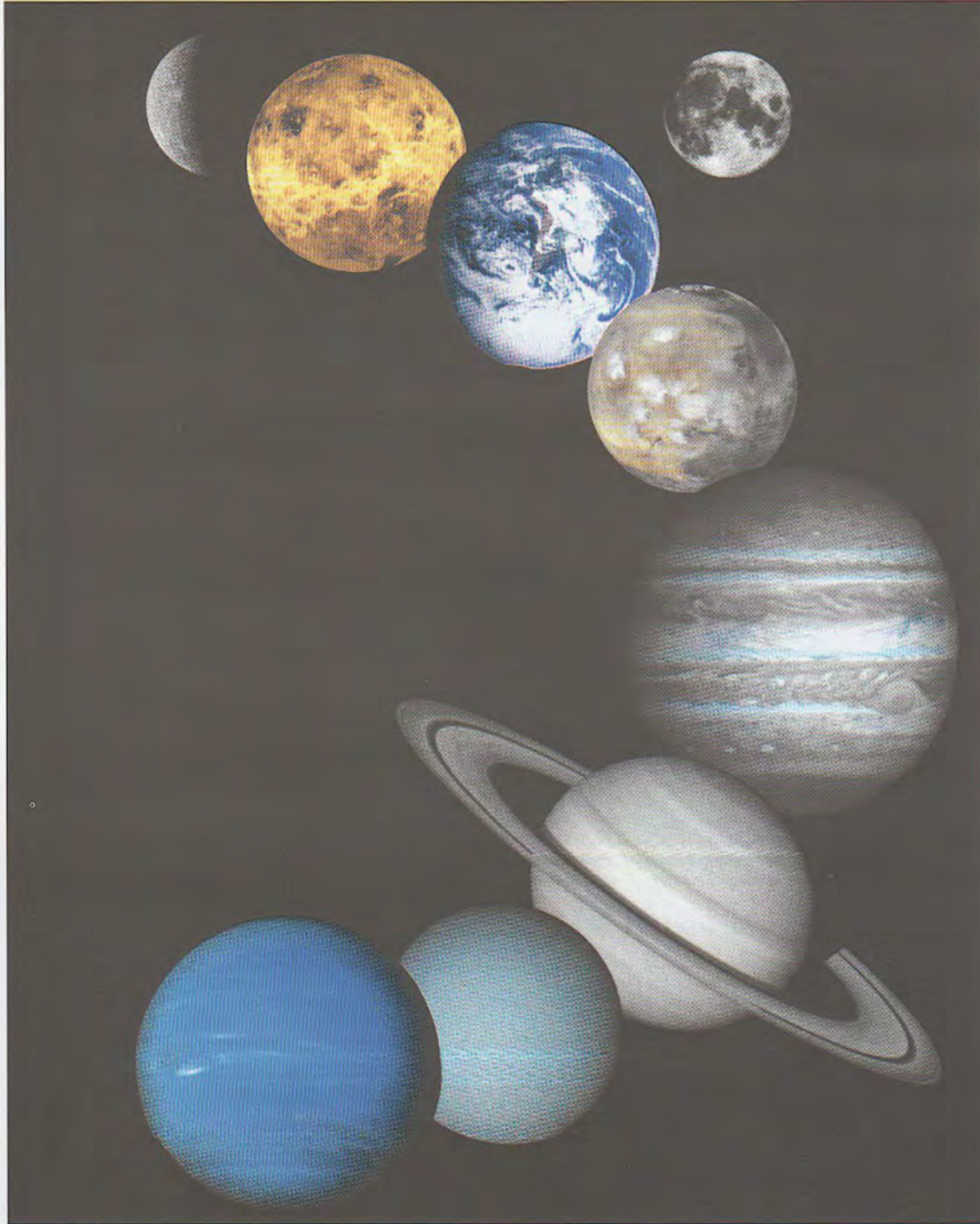
100 ثانية

30 000 عام

المفتاح

-  جسيم غريب
-  فوتون
-  كوارك
-  إلكترون
-  جسيم W
-  جسيم Z
-  ميزون
-  نوترون
-  بروتون
-  نواة
-  ذرة

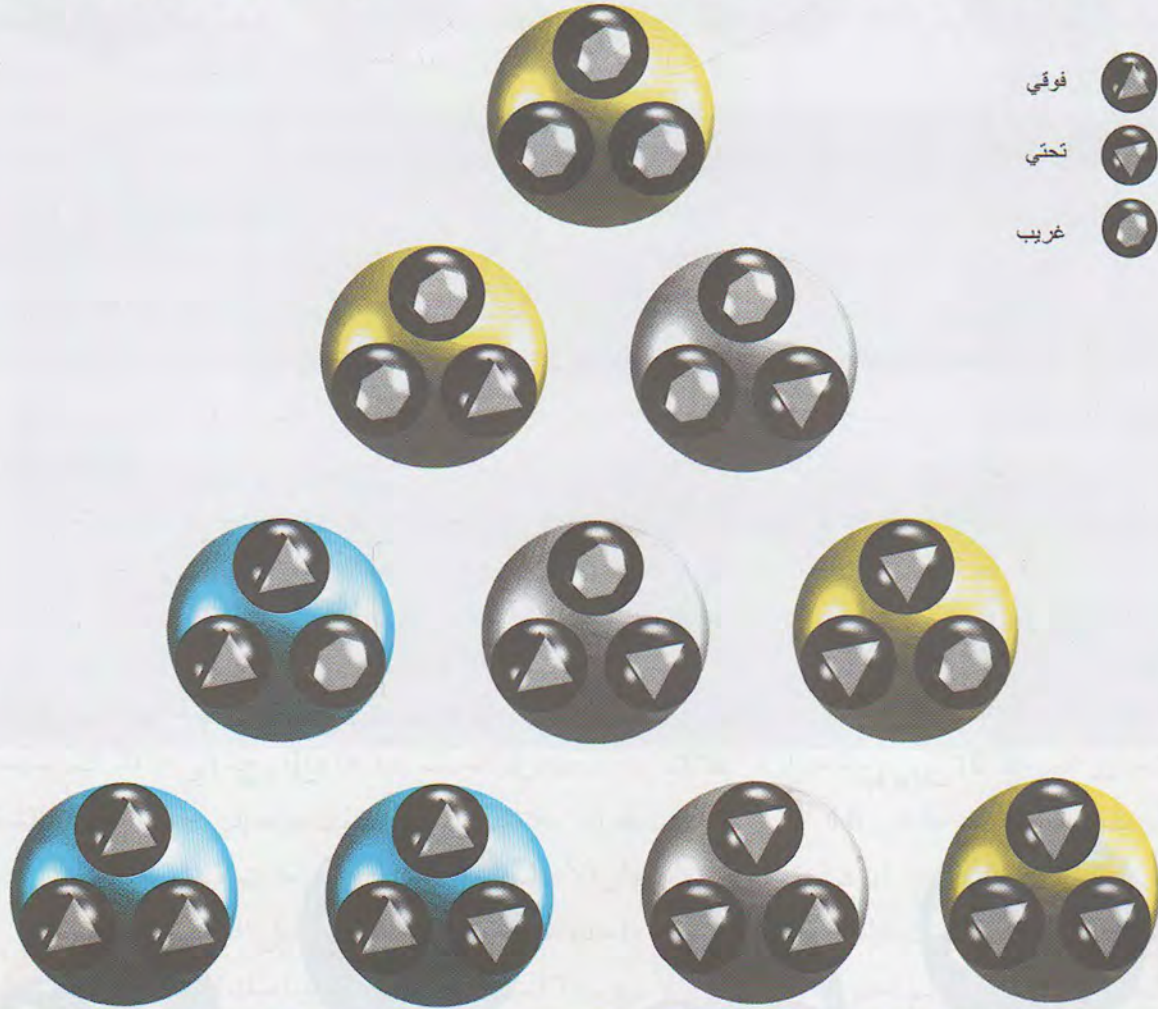




الشكل 2.2. القسم B. صورة تركيبية لكواكب المجموعة الشمسية (ما عدا بلوتو أو بلوتون، أبعد الكواكب التسعة عن الشمس، الذي استبعد مؤخراً عن المجموعة)، من الأعلى إلى الأسفل (من الأقرب إلى الشمس إلى الأبعد عنها): عطارد (بحالة الكسوف الاعتيادي)، والزهرة، والأرض (الكوكب الأزرق) والقمر (الأعلى واليمين)، والمريخ (الكوكب الأحمر، الذي اعتقد بوجود حياة على سطحه، وتبين مؤخراً - نتيجة دراسة عينات من أتربته - خلاف ذلك)، والمشتري (سيد كواكب المنظومة الشمسية)، وزحل بحلقته ذات الألوان الخلاب، وأورانوس، ونبتون (لقد رُصدت مؤخراً حلقة تحيط بنبتون تضاهي حلقة زحل). [عن (2005) 16, 30 Note, Innovation]. انظر، من أجل تفصيلات أوسع عن نشوء الكون والمجرات والمنظومة الشمسية وغيرها، المرجع 4، ص. 73 - 173.



ثانياً. في إثر حدوث الانفجار الأعظم؛ أخذ الكون الوليد بالتبرّد. وبسبب هبوط درجة الحرارة (المرجع 4، ص. 49 وما بعد)، ولدت القوى الطبيعية الأربع بثلاثة انجمادات طورية phase transition متتالية؛ كسرت التناظر الفائق (كما ينكسر تناظر الماء لدى تبريده دون صفر سلسيوس، فينجمد جزء من الماء، وينفصل عن الجزء السائل). ولدت في الانجماد الأول قوة الثقالة، وفي الثاني القوة النووية الشديدة، وفي الثالث مجموع القوتين: النووية الضعيفة والكهرطيسية. ثم انفصلت هاتان القوتان لدى التبرّد المستمر للكون الوليد بسبب توسعه الدائم. إن تشكل المادة كما نعرفها [كواركات النواة (الشكل 3.2) والبروتونات والنترونات والإلكترونات والجسيمات العنصرية الأخرى، ومن ثم الهيدروجين



الشكل 3.2. القسم A. تتألف بروتونات ونيوترونات نوى الذرات من جسيمات وهمية ثقيلة الكتلة لا يمكن فصلها عن بعضها بعضاً، تربطها بعضها ببعض القوة النووية الشديدة ممثلة بالغلويون gluon، رسل أو حامل هذه القوة. ولا يمكن لهذه الجسيمات دون الذرية أن توجد حرة في الطبيعة. لقد أطلق عليها اسم الكواركات (quarks)، مفرداً كوارك. يوجد منها في نوى العناصر ستة أنواع، لها ست نكهات: هي الكوارك الفوقي up، والتحتي down، والغريب strange، والبديع charm، والقمة top، والقاعدة bottom، وتتأثر كلها - كما أسلفنا - بالقوة النووية الشديدة. وتتناظر هذه الكواركات الستة تناظراً أيقافاً مع الليبتونات leptons الستة خفيفة الكتلة، التي تتأثر بالقوة ←



ونظيره الدوتريوم - الهيدرجين الثقيل - والهليوم، وفيما بعد بقية العناصر والمواد، تم وفقاً لمبلغ ألفة هذه المكونات بعضها لبعض، أو وفقاً لثابتة ترابطها  $Ka$  (انظر المرجع 4، ص. 308). فالكواريكات والإلكترونات، ومن ثم الذرات والجزيئات ذات ثابتة الترابط الأعلى، سادت على مثيلاتها (بسبب قوة ترابطها) ذات ثابتة الترابط الأدنى. إن هذه الألفة وهذا الترابط ينجمان عن فعل قوى الطبيعة آنفة الذكر.

← النوية الضعيفة، وهي الإلكترون والتريونو neutrino المرافق له أو الخاص به، والميون muon والتريونو المرافق أو الخاص به، والتاو tau والتريونو المرافق أو الخاص به (أي الإلكترون والميون والتاو وثلاثة أنواع من التريونو، كل نوع منها خاص بجسيم من هذه الجسيمات دون الذرية الخفيفة أو مرافق له). إن شحنة البروتون (الهيدرجين H)، وتعادل  $+1$ ، تنتج عن وجود كواركين فوقيين لكل منهما الشحنة  $2/3^+$  (نسبة إلى شحنة الإلكترون التي تساوي  $-1$ )، وكوارك واحد تحتي شحنة  $1/3^-$ . أمّا شحنة النترون، فتساوي صفراً لأنه يتألف من كوارك واحد فوقي وكواركين تحتيين؛ أي  $2/3^+ + 1/3^-$ . ويُعد الكوارك الفوقي أخف الكواركات الستة من حيث الكتلة النسبية (انظر، من أجل تفاصيل أوسع عن الكواركات وتسميتها وعن اللبتونات، المرجع 4، ص. 55 - 51).

والشكل 2. A.3 هو تمثيل لطراز هرم اوميغا السالب (اوميغا omega هو الحرف الأخير في الأبجدية اليونانية، لذا يعني أيضاً النهاية - نهاية حياة شخص ما مثلاً). ففي العام 1962، استوحى هذا الطراز "موري غيل - مان" Murray Gell-Mann (1929-2006) - في وضعه لنظرية الكواركات - كنظرية رياضية تفسر كيف تنتظم الجسيمات دون النوية في طرز هندسية أنيقة -، استوحاها من "طريقة الثمانية البوذية" Buddhist Eightfold Way. ولقد تنبأ "غيل - مان" بأن طراز اوميغا السالب يتألف من هرم، قاعدته تشتمل على أربعة جسيمات أولية، تشكل القرنيين الأثقل للبروتون والترون، ونظيريهما حاملتي الغرابة (من الكوارك الغريب، ولكن بغياب هذا الكوارك). ويتألف الصف الثاني والثالث فوق قاعدة الهرم من جسيمات أولية، يحوي الواحد منها كواركاً غريباً وكواركين غربيين على التعاقب. وبناء على ما تنص عليه الفلسفة البوذية في تفسيرها للانتظام الهندسي الأنيق للأشياء بطريقة الثمانية البوذية، فإن على الصف الرابع (ذروة الهرم) أن يتألف حتماً من جسيم أولي كله كواركات غريبة (أي يحوي ثلاثة كواركات غريبة). فـ "الغرابة" تتدرج إذاً من قاعدة الهرم زيادة وصعداً حتى نهايته. وفي العام 1964، تمّ البرهان على نحو مثير على فرضية "غيل - مان". [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.2، ص. 60].



الشكل 2. 3. القسم B. تمثيل الباريونين baryons، البروتون والترون، الجسيمان النوويان اللذان يتألف كل منهما - كما سبق أن أسلفنا - من ثلاثة كواركات. كما يمكن للكوارك أن يرتبط بنظرية مضاد الكوارك ليشكل البيون pion الموجب والبيون السالب مثلاً من الميزونات mesons. [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.2، ص. 63].





الشكل 2. 3. القسم C. تمثيل عائلتين من العوائل الثلاث للجسيمات الأولية التي تتألف الأساسية منها - كما سبق أن أسلفنا - من ستة كواركات وستة ليبتونات. وتتألف العائلة الأولى من الإلكترون والتريينو المرافق له من جهة، ومن الكوارك الفوقي up والكوارك التحتي down من جهة أخرى. أمّا العائلة الثانية، فتتألف من الميون والتريينو المرافق من جهة، ومن الكوارك الغريب والكوارك البديع من جهة أخرى. [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.2، ص. 70 - 71].

وهذا هو التنافس في مفهوم التطور الوجه ذي المعنى، الذي سار باستمرار من الأبسط إلى الأعقد من حيث البنية، ومن الأقل أداء وكفاية إلى الأكثر تأثيراً والأفضل مردوداً من حيث الوظيفة. إن هذا التنافس (الذي يتم بفعل القوى الطبيعية الأربع، ممثلة بثابتة الترابط) هو محرك التطور الموجه ذي المعنى، وأساس الانتقاء والتنوع الطبيعيين. لقد كان تطوراً محتوماً، لا وجود للمصادفة فيه<sup>8(\*)</sup>. كما أن هذا التطور كان خرقاً فاضحاً لقوانين الفيزياء: فالانفجار الأعظم تخطى (كما سبق أن أشرنا) جداري "بلانك" بحدوثه في نقطة حرارتها  $10^{37}$  كلفن، وقطرها  $10^{-34}$  سنتيمتر (لا يمكن فيزيائياً لحرارة جسم ما أن تتجاوز الدرجة  $10^{32}$  - درجة حرارة "بلانك" -، إذ يتحول الجسم بعد هذه الدرجة إلى طاقة. كما يستحيل أن يقل قطر جسم ما عن  $10^{-33}$  سنتيمتر - طول "بلانك" -، إذ يتحول دونه إلى جسم أسود (الشكل 4.2)، يبتلع نفسه. كما أن درجة حرارة الانفجار الأعظم وقطر النقطة التي حدث فيها؛ ألغت فعل القوى الطبيعية الأربع، حيث كانت موحدة في قوة واحدة غير وظيفية - أمر يستحيل الوصول إليه فيزيائياً. أما الجدار الرابع الذي تم اختراقه، فيتمثل بالأنثروبية (المبدأ الثاني للترموديناميك)، حيث تنزع مكونات جملة ما باستمرار إلى التبعر العشوائي، فتقل الطاقة الحرة المفيدة المنتجة للعمل. إن الأنثروبية هي توزع سيئ للمادة، ومقياس دقيق للزمن. أما في التطور الموجه ذي المعنى، فإن المادة سارت باتجاه الانتظام والتراتب وزيادة الطاقة الحرة للجملة. كما أن التطور الموجه سار بعكس الشوش (الذي هو توزع سيئ

\* كان "ألبرت آينشتاين" Albert Einstein يردد باستمرار: إن الله لا يلعب بالنرد، وإن خلق الله للكون كان أمراً محتوماً (المرجع 4، ص. 17، و 21، و 36).

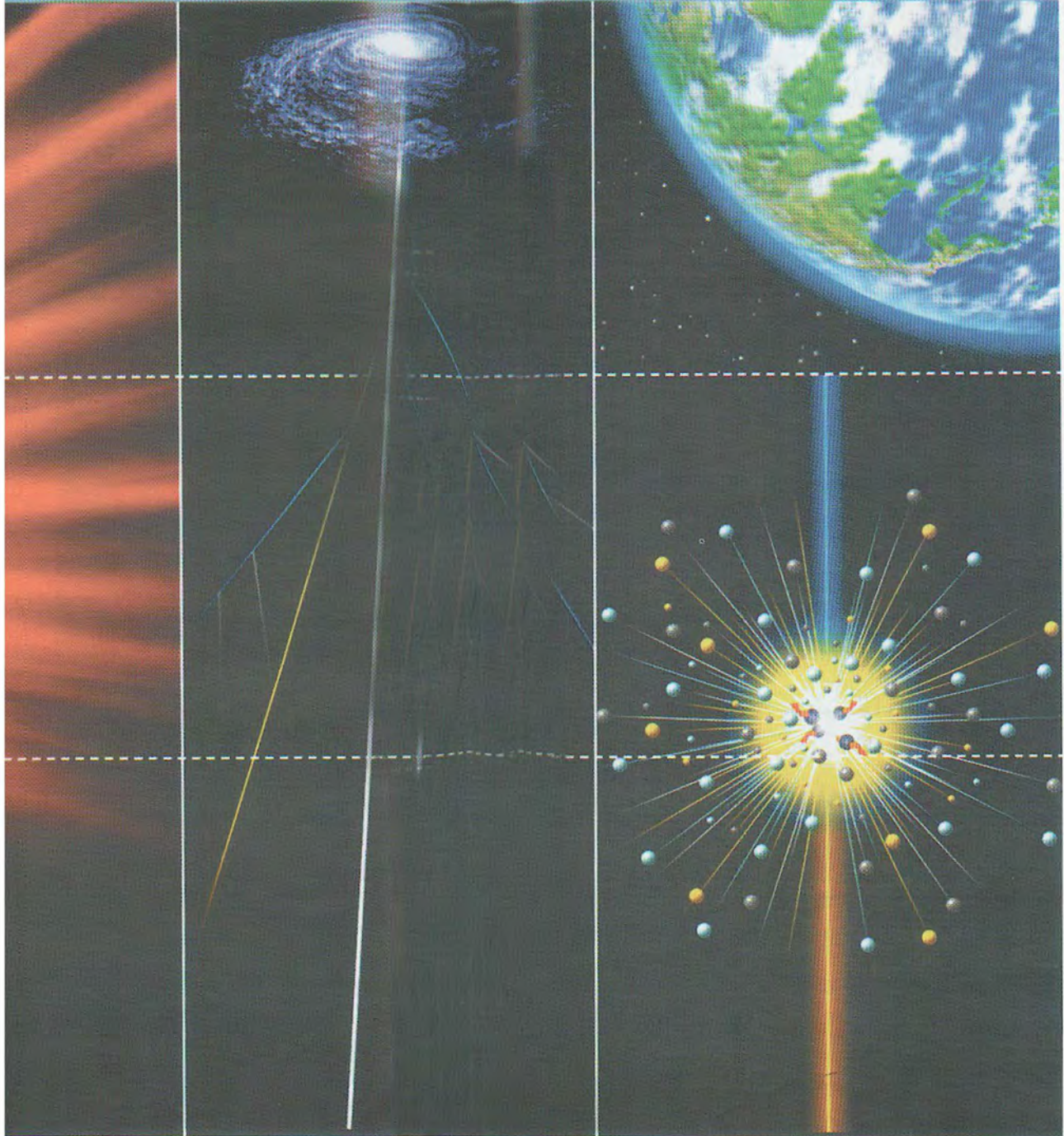




10 X 1<sup>5</sup> ثانية

العام 1930 بعد الميلاد

اليوم



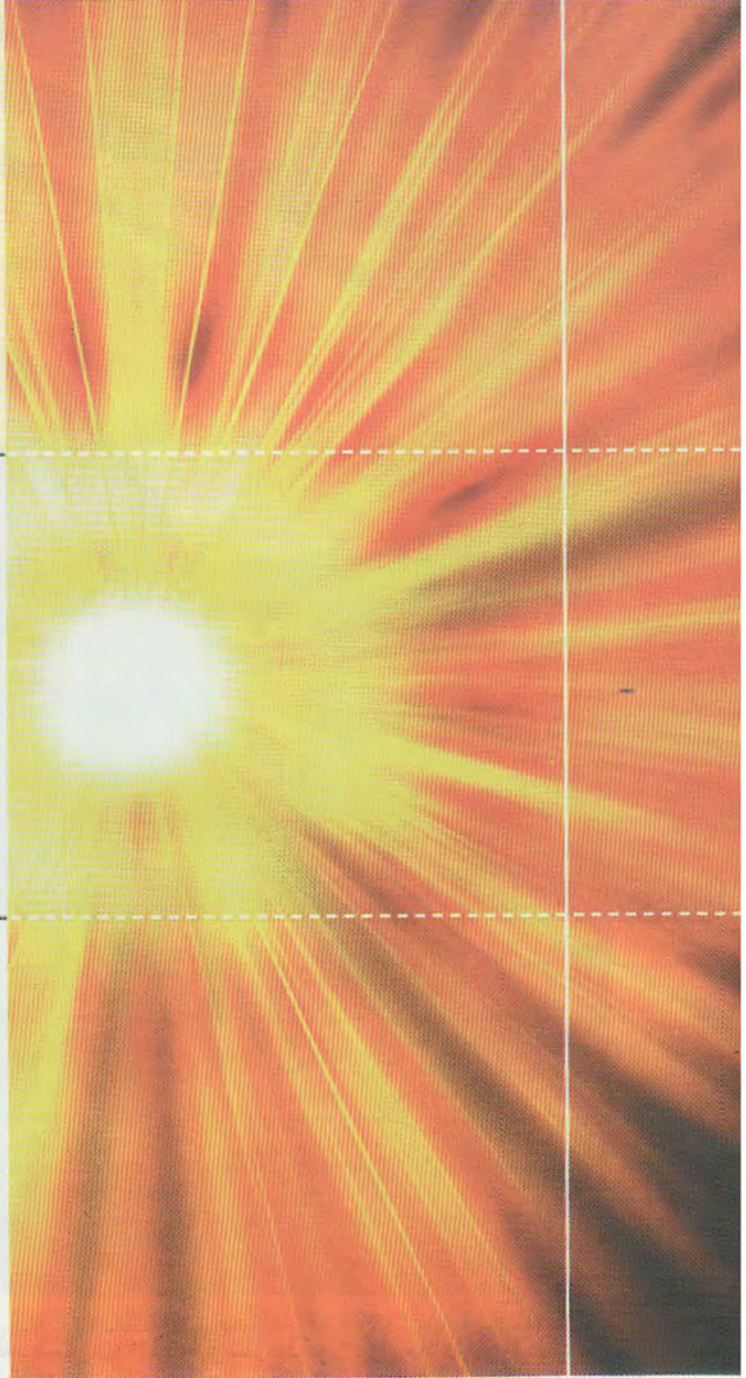
الشكل 2. 3. القسم D. تمثيل العوائل الثلاث للجسيمات الأولية دون الذرية الأساسية الاثني عشر. تتألف العائلة الثالثة (يرجع إلى الشكل السابق C.3.2 - من أجل أفراد العائلتين الأولى والثانية) من كوارك القاعدة وكوارك القمة من جهة، ومن التاو والتريينو المرافق من جهة أخرى. يحوي هذا الشكل أيضاً تمثيلاً لجزء من الانفجار الأعظم (اليمين). [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.2، ص. 76]. وتجدر الإشارة إلى أن أنواع المادة كلها ←



$10 \times 10^6$  ثانية

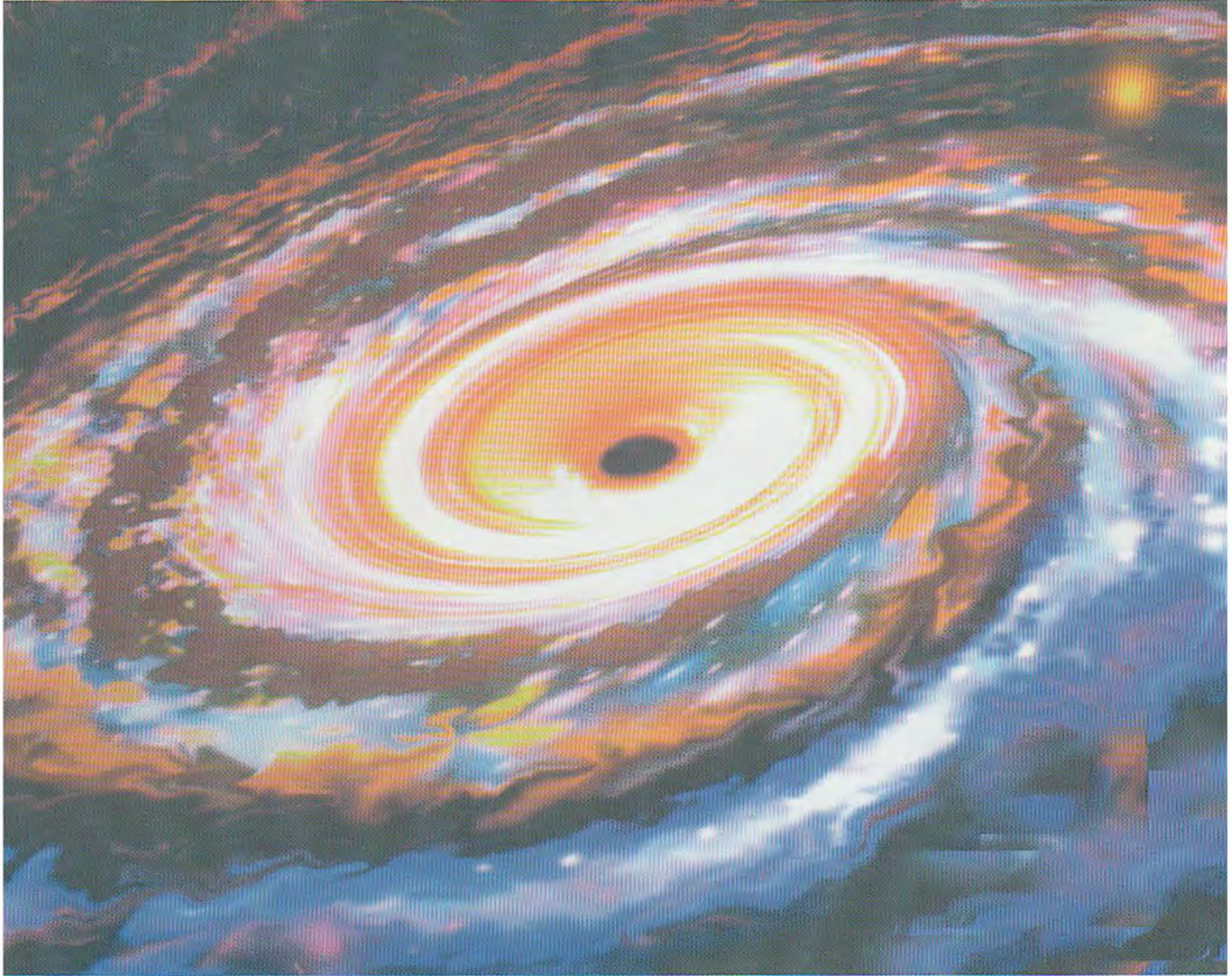
الليبتونات

الكواركات



← تتألف من الاثني عشر جسيماً أولياً أساسياً، تؤلف العوائل الثلاث المشار إليها آنفاً. وتتألف المادة العادية كما نعرفها من أفراد العائلة الأولى فقط؛ أي الكواركين الفوقي والتحتي والإلكترون والنترينو المرافق له. أمّا العائلتان الثانية والثالثة، فتشكل جسيمات أولية غير ثابتة (غير مستقرة)، تصادف فقط في الأشعة الكونية، وفي تجارب الطاقة العالية.





الشكل 2. 4. تمثيل ثقب أسود في مركز مجرة. يمكن لقطر الثقب الأسود، وفقاً لحسابات نظرية، أن يتراوح بين أجزاء من المليي متر، وبين آلاف السنوات الضوئية (تبلغ السنة الضوئية: 360 يوم  $\times$  24 ساعة / يوم  $\times$  60 دقيقة / ساعة  $\times$  60 ثانية / دقيقة  $\times$  292,458 299 كيلومتر / ثانية سرعة الضوء =  $9,309192614 \times 10^{12}$  كيلومتر). ويمكن حساب المسافات التي يمكن للضوء أن يتملص فيها من قوة ثقالة الثقب الأسود، أو ينحني بسبب هذه القوة دون أن يُرتشف (يُبتلع)، - أو يُضخ - داخل الثقب الأسود، وذلك وفقاً للمسافة التي تفصله بعداً أو قريباً عن مركز الثقب. ويعمل الثقب كمضخة كونية، تبتلع الأجسام التي تقترب ما يكفي من مركزه. [غلاف المرجع الوارد في الشكل A.2.2] انظر أيضاً المرجع 4، ص. 111 - 113.

للطاقة)، الجدار الفيزيائي الخامس الذي تم اختراقه. فسارت المادة وسار الكون، وبعد ذلك الكائنات الحية، باتجاه انتظام البنية وزيادة التناسق (انظر - بشأن الأنثروبوية والشوش - المرجع 4، ص. 85-80).

ثالثاً. يتألف الكون القابل للرصد (يشكل 4 في المئة فقط مما هو موجود فعلاً، ومما نشأ عن الانفجار الأعظم) من ثلاثة أنواع من المكونات: 1. الطاقة؛ أي الفوتونات وحوامل أو رسل القوى الأربع للطبيعة، وأنواع الأشعة كافة (التي هي بطبيعة الحال فوتونات)، من أشعة غاما إلى الأمواج المترية



Category	Percentage
المادة العادية	4%
المادة السوداء	26%
الطاقة المعتمدة	70%

[illegible]





الشمسية الحالية. وبلغ حجماً يساوي تقريباً حجمه الحالي في إثر مرور مليار عام على اللحظة صفر (لحظة حدوث الانفجار الأعظم - لحظة ولادة الزمن). وبلغ نصف قطر الكون القابل للرصد قرابة  $10^{22}$  كيلومتر (أي طول "بلانك" متبوعاً بستين صفراً)، كما يبلغ عمره 13,6 مليار عام. وتبلغ درجة حرارة أطرافه 2,728 كلفن أو درجة مطلقة. وللكون القابل للرصد (4 في المئة فقط مما هو موجود) شكل ملاءة ذات تضاريس ثقالية، ويحوي مايقرب من  $10^{22} \times 7$  نجم، موزعة على عشرات مليارات المجرات. لقد أوردنا هذه المعلومات عن نتاج الانفجار الأعظم ليس لأهميتها بحد ذاتها فحسب، وإنما للشبه الذي سنقيمه بين الكون القابل للرصد، (4 في المئة) وبين القسم المرّمز من الجينوم البشري (أقل من 2 في المئة) من جهة، وبين المادة السوداء الباردة والطاقة المعتمدة (96 في المئة)، والقسم من الجينوم غير المرّمز (أكثر من 98 في المئة) من جهة أخرى.

خامساً. ولدت الشمس،  
ومن ثم كواكبها التسعة،  
وعندها الآن ثمانية بعد  
استبعاد بلوتو أو بلوتون  
(بما في ذلك الأرض)  
عندما أصبح عمر  
الكون مايقرب من  
ثمانية مليارات عام،  
وتعدّ من كواكب  
الجيل الثاني، وربما  
الثالث (إن الشمس الآن  
في أواسط عمرها، فهي  
تحتوي من الهيدروجين والهيليوم  
مايكفي لعملها كمفاعل كوني  
هائل - وليس كأكبر مفاعل كوني - مدة  
خمسة مليارات عام أخرى). تكاثف بخار  
الماء (الذي سبق تكونه بزمان طويل تشكل  
المنظومة الشمسية)، وسقط مطراً على سطح  
الأرض الفتية (الشكل 2.6). تعرضت الأرض  
بعد بدء بدايات الحياة (أي بعد مضي مايقرب  
من ثلاثمئة مليون عام على ولادتها) إلى ثلاث



الشكل 2.6. القسم A. صورة بالألوان الطبيعية لكوكب الأرض (الكوكب الأزرق)، أخذت من قبل ملاحى إحدى مركبات أبولو Apollo. تُظهر هذه الصورة أهمية مساحات المحيطات (الأزرق - الأخضر). [عن Bersani, J. et al. "Le Grand Atlas d'Astronomie", "Encyclopaedia Universalis", P. 86 (1983), Paris]



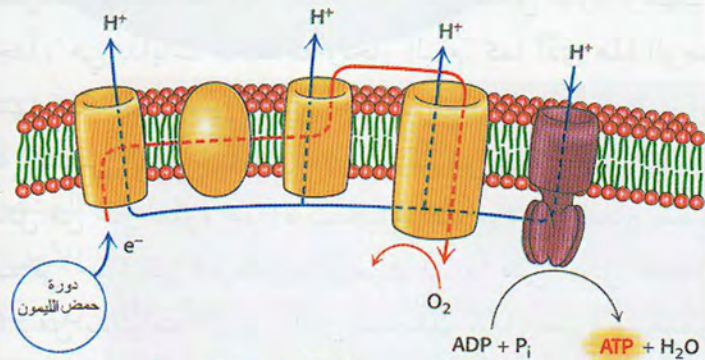
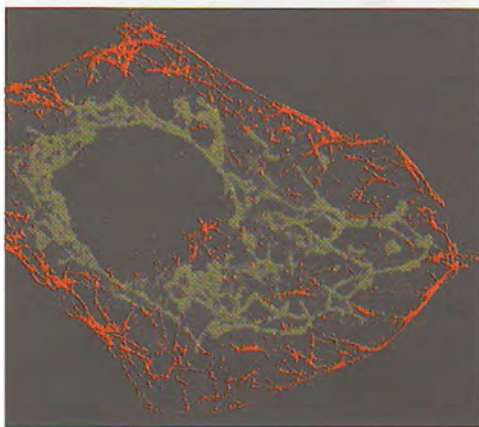


الشكل 2. 6. القسم B. "بزوغ" الأرض. صورة بالألوان الطبيعية للأرض من القمر، أخذت من قبل أحد ملاحي المركبة "أبولو - 11" في 13 كانون الأول (ديسمبر) 1977. [عن المرجع 4، ص. 141؛ عن Bersani, J. et al. "Le Grand Atlas de l'Astronomie", "Encyclopaedia Universalis", P. 113 (1983), Paris]

كوارث، نجت منها كلها، لتتابع سيرورات الحياة على سطحها تقدمها في تطور موجه محتوم. وتمثلت الكارثة الأولى بقصف هائل من كتل صخرية سديمية، مفرطة الضخامة، على شكل نيازك وشهب. وأدى هذا القصف إلى تشكل حفر كبيرة جداً، هي بدايات محيطات وبحار اليوم. كما أدى هذا الرجم إلى تبخر معظم مياه الأرض. ولم تكد تنتهي الكارثة الأولى، حتى أحاقت بالأرض الكارثة الثانية: تجمد مفرط لكل شيء بسبب خفوت أشعة الشمس الفتية. وما إن تخلصت الأرض من الكارثة الثانية، حتى ألمت بها الكارثة الثالثة: فيض هائل من غاز سام، هو الأكسجين. لقد غزا هذا الغاز سطح الأرض وجوها لأول مرة، ليحدث الموت في حياة غير منوطة به، ويعيث فساداً على شكل انجماد ثان. ذلك أن الكوندرينات (الشكل 2. 7) - من بدائيات النوى - التي تستهلك هذا الغاز، وتخلص الأحياء من شره، لم تكن قد نشأت بعد. على الرغم من هذا كله، تابعت الحياة سيروراتها<sup>9</sup>.

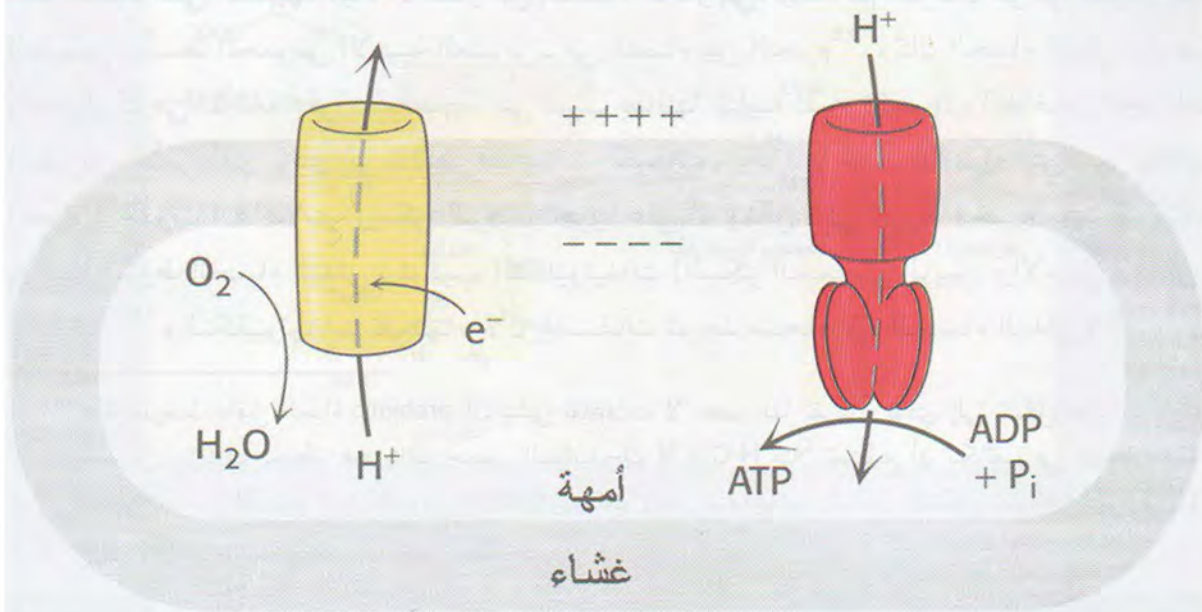


الشكل 2. 6. القسم C. صورة استثنائية بالألوان الطبيعية لهاللي الأرض (الأسفل) والقمر (الأعلى)، أخذت ليلة 18 أيلول (سبتمبر) 1978 من قبل ملاحى المركبة الفضائية "فوياجير - 1" Voyager-1 التي كانت تبعد عن الأرض قرابة 11 660 000 كيلومتر، وتقع المركبة فوق قمة "إفرست" Everest، في جبال الهيمالايا (التبت - الهند). يمكن ملاحظة المحيط الهادئ (ذروة محيط الهلال) والقسم الشرقي من آسية (القسم العلوي من الهلال)، وإفريقية (النصف السفلي من الهلال). [عن المرجع الوارد في الشكلين A.6.2 وB، ص. 96].

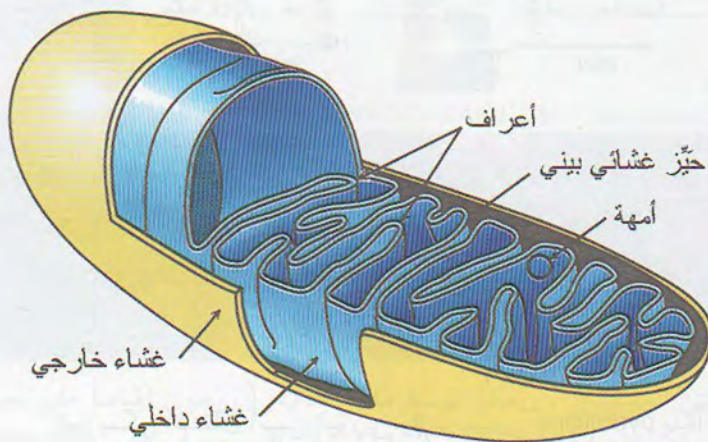




الشكل 2. 7. القسم A. صورة بالمجهر الإلكتروني (اليسار) لخلية أرومة ليفية حيث تتلون الكوندریات بالأخضر، وتشكل شبكة تحيط بالنواة وتمتد باتجاه قطب الخلية. وتؤكسد الكوندرية (باستعمال الأكسجين الجوي) الوقود الكربوني (الساكر خاصة) لتنشئ طاقة الخلية على شكل ATP (اليمن). ويتطلب هذا التحول الاستقلابي نقل الإلكترونات عبر عدد من الجزيئات البروتينية المعقدة الضخمة، بعضها يضخ البروتونات (أيونات الهيدروجين) مشكلاً تدرجاً من البروتونات، يزود الطاقة الضرورية لتركيب ATP بدءاً من ADP والفسفات اللاعضوية. قارن هذا القسم (الأيمن من الشكل) بالمحرك الدوراني للإشريكية القولونية الممثل بالشكل K.1.2. [عن المرجع 13، ص. 491]. وتجدر الإشارة إلى أن مقدرة الكائنات الحية على توليد الطاقة كانت السبب في ترمدها على الانتروبية.



الشكل 2. 7. القسم B. جوهرة الفسفرة التأكسدية (توليد الطاقة بأكسدة السكاكر خاصة بواسطة الأكسجين الجوي، ومن ثم اختزان هذه الطاقة بالمركب ATP نتيجة فسفرة ADP بالفسفات اللاعضوية). وتُقرن سيرورتي الأكسدة والفسفرة (تركيب ATP) بواسطة تدفق بروتوني عبر الغشاء. [عن المرجع 13، ص. 492].



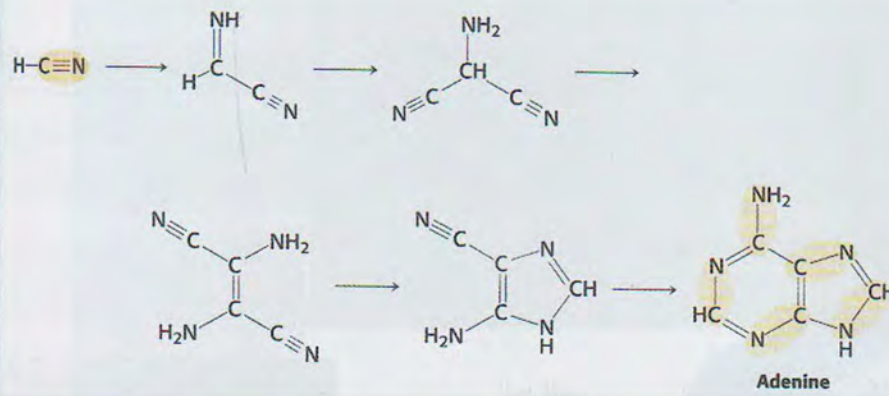
الشكل 2. 7. القسم C. مخطط ترسمي لكوندرية. [عن المرجع 13، ص. 492].



## 2. 2. 2. نشوء الحياة

سادساً. كان الحساء البدئي primordial soup يتألف من سبخات الماء الأولى، وما يحويه هذا الماء من مئات المركبات اللاعضوية والعضوية؛ أتى بمعظمها المطر المتساقط من الغبار السديمي، انظر المرجع 4، ص. 99-100، وص. 225-226. كان الفورم ألدهيد (HCOH)، وحمض السيانيديك (HCN)، والحمض الأميني الغليسين (NH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> COOH)، وربما حموض أمينية بسيطة أخرى، من بين أهم المواد التي أتت بها مياه الأمطار من الفضاء الخارجي. ولقد تم البرهان مؤخراً على وجود الغليسين - أبسط الحموض الأمينية العشرين - في الفضاء بين النجوم<sup>10</sup>. وكان الحساء البدئي يتعرض باستمرار لنوعي الأشعة: فوق البنفسجية التي تسبب بطاقتها التأينية للماء تكسر الروابط ضمن الجزيئات العضوية؛ الأمر الذي يؤدي إلى تنشيط التفاعلات الكيميائية، والأشعة تحت الحمراء التي تسر بطاقتها الحرارية حدوث التفاعلات. ويمكن البرهان تجريبياً على أنه يمكن - في شروط مخبرية معينة قد يشابه بعضها شروط الحساء البدئي - تركيب النكليوتيدات (السكر الخماسي الريبوز والأسس العضوية الآزوتية)<sup>(\*)</sup> والنكليوتيدات نفسها، لأن الفسفات توجد منحلة في الحساء البدئي؛ أتت بها

\* يمكن لوسط ما قبل الحياة prebiotic أن ينشئ تفاعلات لا حصر لها تقريباً، تؤدي إلى تشكل جزيئات معقدة بدءاً من جزيئات بسيطة. فجزيئات حمض السيانيديك H-C≡N مثلاً تستطيع أن تتكاثف في شروط معينة، لتعطي أساس الأدينين (من البورين purine)، وذلك وفقاً للتفاعلات التالية (الشكل 8.2) (المرجع 13، ص. 21):

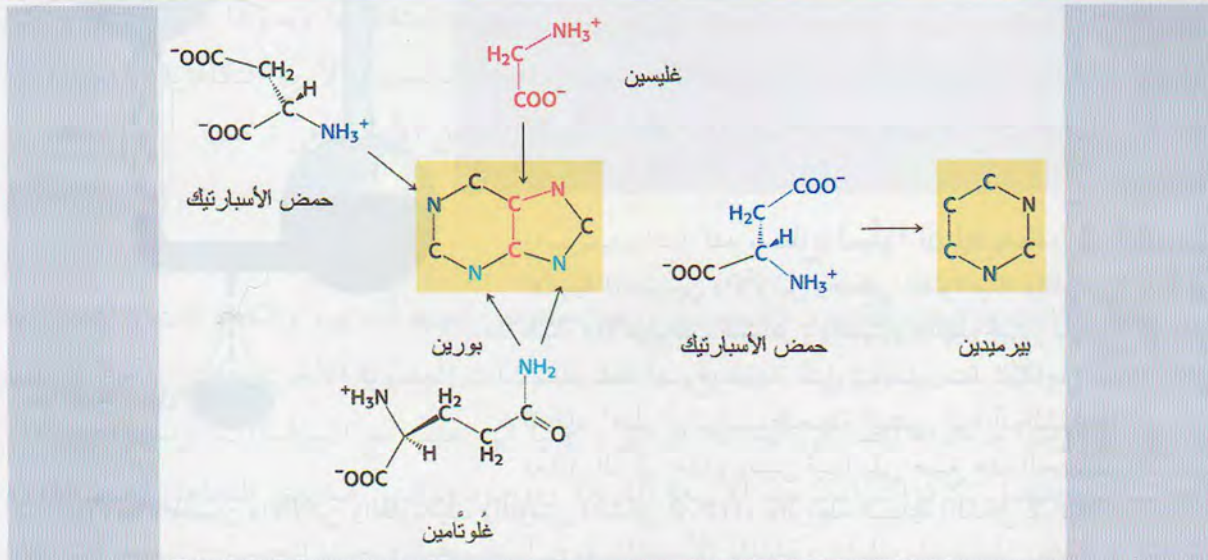


الشكل 8. 2. مخطط ترسمي لتفاعلات التركيب الافتراضي في وسط ما قبل الحياة لنكليوتيد الأدينين (من البورين purine)؛ أحد لبنات بناء الحمضين النوويين RNA و DNA. وكما يتضح من هذه التفاعلات، فإن الأدينين يتولد من تكثف حمض السيانيديك الموجود في الحساء البدئي لوسط ما قبل الحياة. [عن المرجع 13، ص. 21].

كما يمكن اشتقاق أسس البورين والبيريميدين pyrimidine بدءاً من الحموض الأمينية: الغليسين والأسبارتيك والغلوتامين، وفقاً للتفاعلات التالية (الشكل 9.2) (المرجع 13، ص. 24):

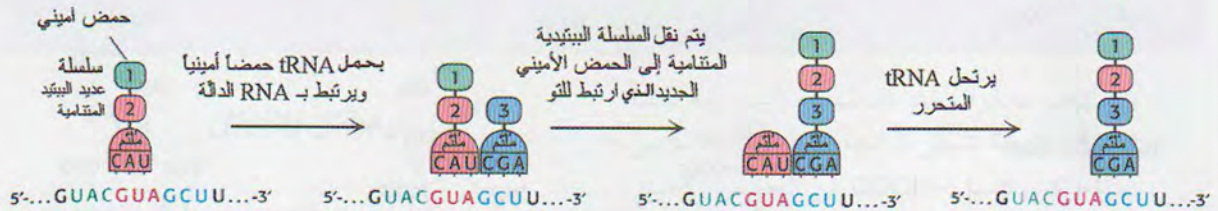


الأمطار الحمضية من صخور الأرض ورسوبياتها، وكذلك معظم الحموض الأمينية بدءاً من مواد بسيطة (الماء والميتان والهيدروجين والنشادر - الأمونياك - والبولة) ومواد عضوية أخرى<sup>11</sup>، وبخاصة الفورم ألدهيد وحمض السيانيديك والغليسين<sup>12(\*)</sup>. وتجدر الإشارة أخيراً إلى أن الحساء البدئي كان يحوي أيضاً السيليكات (أملاح السيليسيوم).



الشكل 2. 9. مخطط ترسمي لتفاعلات تركيب أسس RNA (البورين - الأدينين والغوانين - والبيرييميدين - السيتوزين واليوراسيل)، بدءاً من تكثف الحموض الأمينية التالية: حمض الأسبارتيك والغلوتامين والغليسين. [عن المرجع 13، ص. 24].

← كما يستطيع جزيء RNA أن يوجه كدالة template تركيب سلسلة ببتيدية بوجود ملثم adaptor وناقل للحمض الأميني (الحمض النووي الريبي الناقل tRNA مثلاً)، وذلك وفقاً للتمثيل التالي (الشكل 2. 10) (المرجع 13، ص. 25):

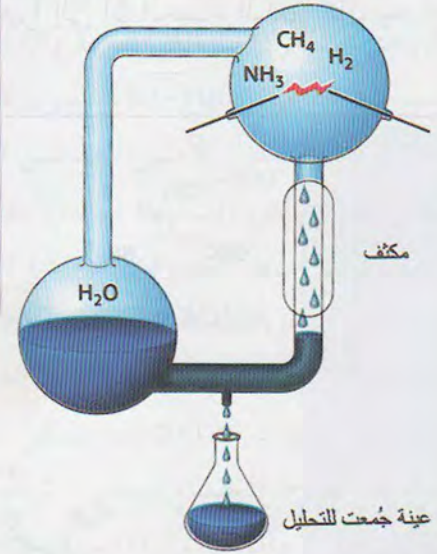


الشكل 2. 10. مخطط ترسمي يوضح إمكان ربط عالم RNA بعالم البروتينات. يتم توجيه تركيب عديد الببتيد بواسطة دالة template من RNA. ترتبط جزيئات من RNA ملثم adaptor ارتباطاً تسلسلياً بدالة RNA لتسهيل تشكل الرابطة الببتيدية بين حمضين أمينيين. وتظل السلسلة الببتيدية المتنامية مرتبطة بجزيء RNA الملثم حتى يكتمل تركيب السلسلة. [عن المرجع 13، ص. 25].

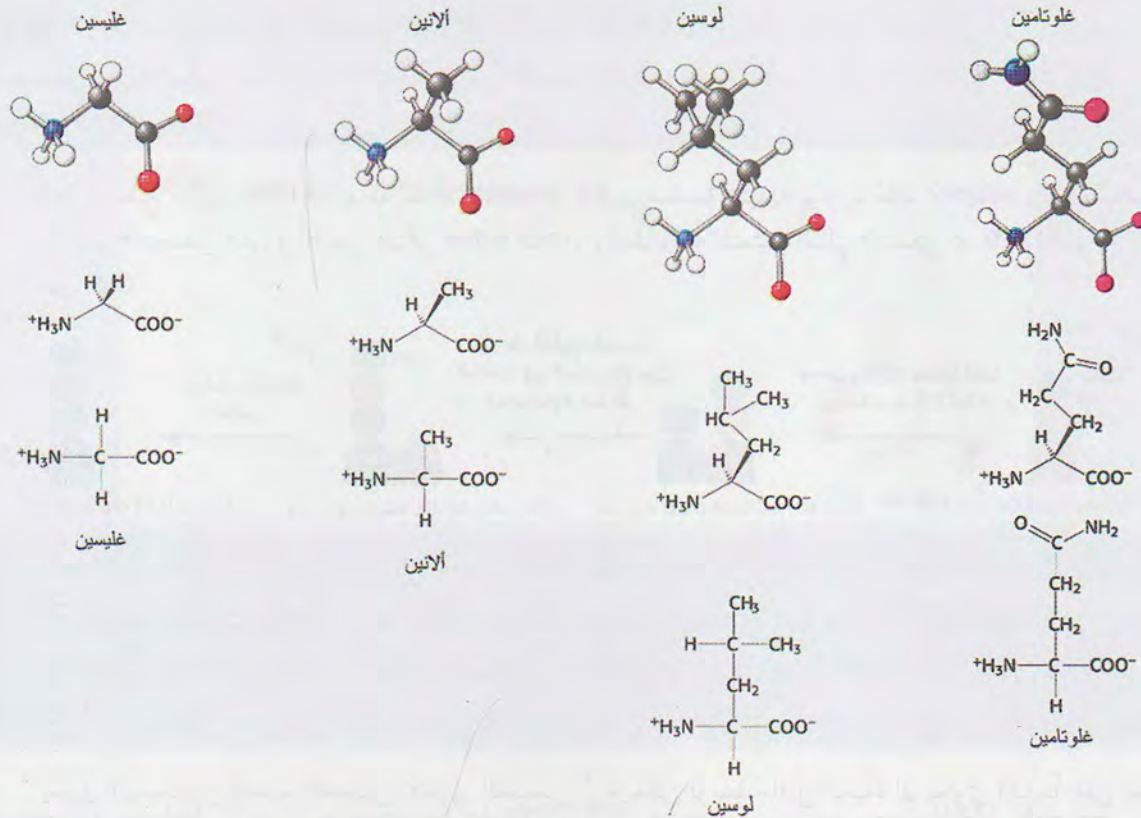
\* يحوي الوسط بين النجوم الحمض الأميني الغليسين<sup>10</sup>. ويمكن لوسط ما قبل الحياة أن يحوي [قياساً على تجربة "ستانلي ميلر" Stanley Miller التي أجراها عام 1953 (الشكل 2. 11). انظر المرجع 4، ص. 235-236، والمرجعين 10 و 11] عدداً من الحموض الأمينية والسكريات والأسس الآزوتية العضوية (البورينات ←



الشكل 2. 11. مخطط ترسمي لتجربة "يوري - ميلر" Urey - Miller. تمر شحنة كهربائية - كمحاكاة للبرق - عبر جو من الميثان  $CH_4$  والنشادر (الأمونياك)  $NH_3$  والماء  $H_2O$  والهيدروجين الجزيئي  $H_2$ ، فتؤدي بعد أسبوع إلى توليد جزيئات عضوية أساسية، كالحموض الأمينية التالية: الغليسين والألانين والحمض الغلوتامي واللوسين. [عن المرجع 13، ص. 20. انظر، من أجل تفاصيل أوفى عن هذه التجربة، المرجع 4، ص. 235 - 236].



والبيريميدينات). لقد استطاع "ميلر" أن يركب عدداً من الحموض الأمينية (الغليسين والألانين وحمض الغلوتاميك واللوسين) بدءاً من الماء والأمونياك - النشادر - والميثان والهيدروجين، بانفراغ كهربائي استمر مدة أسبوع تقريباً. أتى تركيب وسط التفاعل مماثلاً - في اعتقاد "ميلر" - لتركيب الحساء البدئي. كما أن الشرارة الكهربائية تماثل البرق. هذا، ونبين فيما يلي صيغ هذه الحموض الأمينية الأربعة الغليسين والألانين والغلوتاميك واللوسين (الشكل 2. 12)، والرابطة الببتيدية (الشكل 2. 13):



الشكل 2. 12. مخطط ترسمي لصيغ الحموض الأمينية الأربعة: الغليسين والألانين واللوسين والغلوتامين، التي

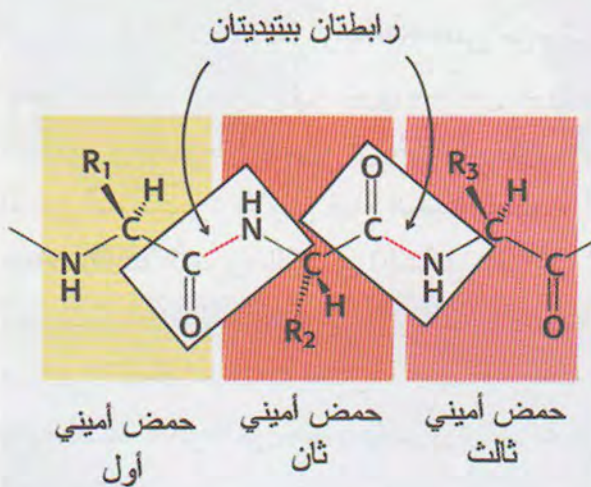


سابعاً. استطاعت السيليكات (أنواع الصلصال) أن تنشئ "حياة" بلورات الصلصال، التي تستطيع - بتقنية خفيفة low technieity - أن تستقلب وتنمو وتتكاثر وتغير شكلها (الطفر). وهذه هي خصائص المادة الحية (انظر المرجع 4، ص. 210-207، وص. 233-226). وكانت هذه البلورات قادرة على بناء الأجيال التالية بامتلاكها "نمطاً جينياً"؛ متمثلاً بتوزيع الشحن على سطح البلورة. وكان هذا النمط "الجيني" يرمز النمط "الظاهري" (شكل البلورة واستقلابها ونموها وتكاثرها). ولكن "حياة" بلورات الصلصال، توقفت عن التطور بسبب روابط السيليسيوم الأربع التكافؤية القاسية (غير اللينة)، ولعدم تمكن السيليسيوم من تشكيل مركبات عطرية؛ يدخل الآزوت في تركيبها.

## 2. 2. 3. الجزيئات الأساس

ثامناً. كانت مركبات الكربون (الجليسين وربما حموض أمينية أخرى، والكحولات والدهيدات وحموضها، والإثيرات والكينونات العطرية، ومئات المركبات العضوية الأخرى، التي يدخل في بنية بعضها الآزوت) موجودة أيضاً في الحساء البدئي، جنباً إلى جنب مع السيليكات. واستطاعت هذه المركبات، بفضل تكافؤات الكربون الأربعة اللينة، وبوجود مركبين شديدي التفاعل (هما الفورم الدهيد وحمض السيانيديك)، وكذلك الأشعتان فوق البنفسجية وتحت الحمراء؛ استطاعت هذه المركبات أن تشكل الأساسين البوريين purine (الأدينين والغوانين). وكانت الفسفات - كما سبق أن عرضنا - موجودة هي الأخرى في الحساء البدئي.

← تشكلت في تجربة "يوري - ميلر". تمثل صيغ الكرات - الأعواد (الأعلى) ترتيبات الذرات والروابط في المكان. وتمثل الصيغ الفراغية الواقعية (الوسط) الترتيبات الهندسية للروابط حول الذرات. وتوضح صيغ إسقاطات "فيشر" Fisher للتبسيط (الأسفل) الروابط كلها عمودية التوضع. [عن المرجع 13، ص. 44، وص. 49. انظر، من أجل صيغ الحموض الأمينية العشرين، المرجع 13، ص. 44 - 49].



وكما هو معلوم، فإن السلسلة الببتيدية تنشأ (كموثر) نتيجة تشكل الرابطة الببتيدية -C-N- بين زمرة الكربوكسيل -COOH من الحمض الأميني الأول، وزمرة الأمين -NH2 من الحمض الأميني الثاني، وخروج جزيء ماء، وفقاً للتفاعل التالي (الشكل 2. 13):

الشكل 2. 13. مخطط ترسمي لتفاعل تشكل الرابطة الببتيدية بين حمضين أمينيين في أثناء تركيب البروتين (السلاسل الببتيدية) الذي يتم في ميزابة الوحيدة الكبيرة للريبوزوم - الريبوزيم (يرجع إلى الشكل 2. 1. L). [عن المرجع 13، ص. 24].



تاسعاً. ومع أن تركيب الأسس البيريميدينية pyrimidine (وبخاصة اليوراسيل والسيتوزين) في المختبر أكثر صعوبة من تركيب الأسس البورينية (على الرغم من بساطة البنية الجزيئية للأولى مقارنة بالثانية)، فإن شروط الحساء البدئي وخصائصه (كما سبق أن عرضنا لها)، مكنت من تركيب هذه الأسس، على الأقل اليوراسيل. ذلك أنه أمكن حديثاً تركيب RNA ريبيوزومي، يتألف من ثلاثة نكليوتيدات فقط (أي من دون وجود أساس السيتوزين). واتضح أن لهذا الجزيء فاعلية تحفيزية مرموقة، تكفي لقيام عالم بدئي من RNA<sup>(12)</sup>.

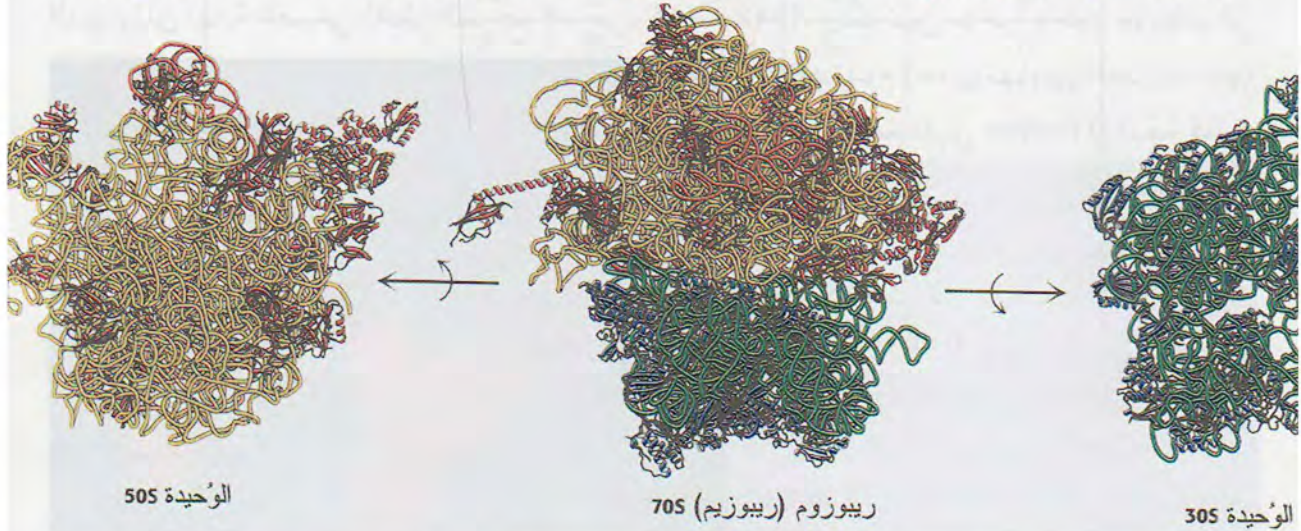
عاشراً. استطاعت شروط الحساء البدئي أن تربط الفسففات بالكربون الخامس (C5) من جزيء الريبوز برابطة أستيرية، وأحد الأسس الثلاثة (على الأقل) بالكربون الأول (C1) للريبوز. وهكذا نشأت النكليوتيدات؛ وحدات بناء جزيء RNA، وفيما بعد DNA، إنما بعد إرجاع الريبوز في الكربون الثاني (C2) من OH<sup>-</sup> ذي الشحنة السلبية إلى H<sup>+</sup>. كما أن شروط الحساء البدئي، عملت على تكوثر (بلمرة) polymerization هذه النكليوتيدات بتفاعل أسترة (ثنائي الفسفو إستر للكربونين (C3) و(C5)؛ قامت به الفسففات. فتشكل على هذا النحو جزيء شبيه بجزيء RNA (RNA-like) الحالي، يمتلك نمطاً جينياً متمثلاً بتسلسل هذه النكليوتيدات، فيخزن بذلك المعلومات لانتساخ جزيئات جديدة<sup>13</sup>. كما أن هذا الجزيء يمتلك نمطاً ظاهرياً؛ يتمثل بوظيفته التحفيزية (إجراء تفاعلات الربط المختلفة، وتفاعلات الحلمهة hydrolysis؛ أي شطر جزيء إلى جزيئين بتوسط الماء كيميائياً). وبدهي أنه لولا الروابط التكافؤية الأربع اللينة للكربون، ولولا تشكل مركباته العطرية الآزوتية، ولولا أيضاً فاعلية زمرة الفسففات (التي تتمتع أحياناً بفعل تحفيزي - انظر المرجع 4، ص. 219 - وسهولة تشكيله روابط إستيرية مع الريبوز، فالحموض النووية هي إستيرات حمض الفسفور)، وأخيراً لولا استقطاب جزيء الماء، لما أمكن لجزيء شبيه بجزيء RNA أن يتشكل، بنمطه الجيني متمثلاً بالبنية، وبنمطه الظاهري متمثلاً بالوظيفة. ويمكن القول: إن هذا الجزيء استعار من عالم بلورات الصلصال تقنيته الخفيفة low technicity، كي يبني على صورتها ومثالها تقنية رفيعة high technicity؛ أفضل أداء وكفاية؛ تنتج مركبات كربونية مكثرة ذات ثابتة ترابط Ka أعلى من مكثرات - بلورات - الصلصال. وتجدر الإشارة إلى أن عملية التكوثر، وبناء جزيء كبري بدءاً من جزيئات أو لبنات صغيرة (النكليوتيدات في حال الحموض النووية، والحموض الأمينية في حال البروتينات، والسكريات في حال عديدات السكر) ذات غايتين اثنتين أساسيتين: الأولى قيام الحياة نفسها، حيث يتم التفاعل البيولوجي اعتماداً على شاكلة configuration الجزيء الكبري (الشكل الفراغي ثلاثي الأبعاد الوظيفي للجزيئات الكبرية)، وعلى سطوحه، خلافاً للتفاعل الكيميائي للجزيئات الصغيرة، حيث لا يؤدي شكل الجزيء أو سطوحه أي دور في التفاعل. والثانية مكانية - اقتصادية بحتة: إن المكثر يحتل في الحيز الخلوي (المقنن بدقة عالية لضبط الجودة من جهة، ولضرورة السرعة في إنجاز التفاعلات الكيميائية والسيرورات الخلوية - النقل والتأشير...) مكاناً أقل، ويعمل بكفاية أعلى.



حادي عشر. وما إن اتضح؛ نتيجة التنافس الجزيئي وثابتة الترابط Ka (محرك التطور الموجه ذي المعنى، وأساس الانتقاء والتنوع الطبيعيين) أن شبيه جزيء RNA أعقد بنية وأفضل أداء وكفاية (وفقاً لمنطوق نظرية هذا التطور التي عرضنا لها) من بلورات الصلصال، حتى انتزع هذا الجزيء الجديد زمام المبادرة، وساد في وسط ما قبل الحياة prebiotic، وأحصر في الوقت نفسه عالم بلورات الصلصال.

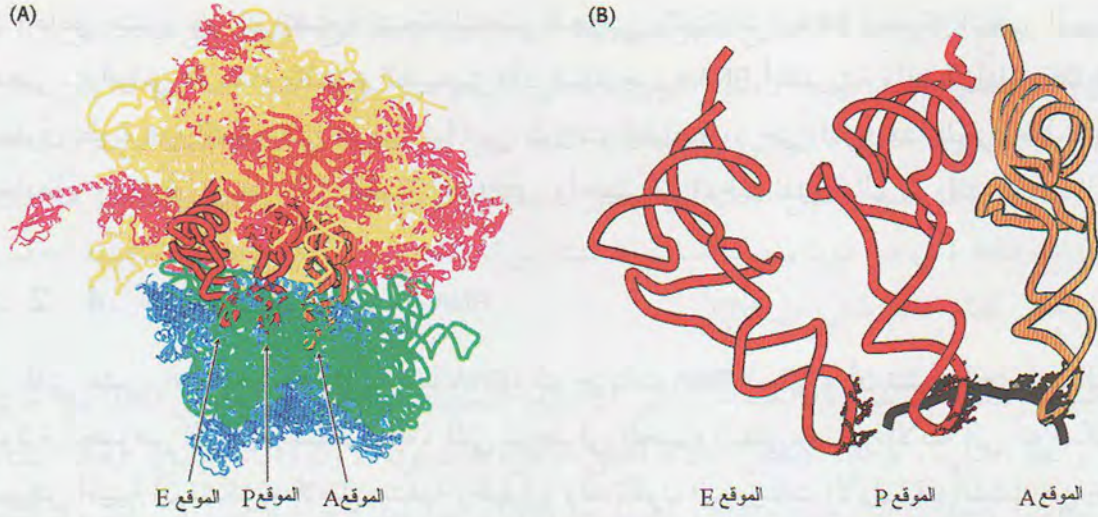
## 2. 2. 4. جزيء الحياة؛ جزيء RNA

ثاني عشر. استطاعت جزيئات شبيه RNA، ثم جزيئات RNA الحالي، أن تنشئ الجزيئات البروتينية بكوثرة الحموض الأمينية بسيطة البنية، التي توجد في الحساء البدئي. وتشير الأدلة إلى أنه يمكن لسته حموض أمينية أن تشكل سلاسل ببتيدية وظيفية، وقد تكون البروتينات الأولى قد أنشئت من حموض أمينية بسيطة لا تتجاوز هذا العدد. كما أن هنالك فضلاً من الأدلة يشير إلى أن جزيء RNA يستطيع أن يحفز حدوث معظم؛ إن لم يكن جميع التفاعلات التي تقوم بها الإنزيمات البروتينية الحالية، بما في ذلك تشكيل الرابطة الببتيدية بين حمضين أمينيين<sup>14-18</sup> (انظر المرجع 4، ص. 259 - 241). كما أن جزيئات RNA أفادت من وجود البروتينات كي تزيد كفاءتها وأداءها، فارتبطت بها، وشكلت مركبات أكثر تعقيداً، حيث يعمل تسلسل RNA القصير كإنزيم، ويقوم البروتين بوظيفة الحامل أو الدعامة<sup>19,20</sup>. ومثال ذلك الريبوزيمات ribozymes (الشكل 2. 14) (تعبير اشتق من دمج السابقة - ribo من الحمض النووي الريبسي ribonucleic acid باللاحقة - zyme من إنزيم enzyme)، والريبوزومات (منصات تركيب البروتين)، التي هي في واقع الأمر ريبوزيمات. ونذكر أيضاً إنزيم التيلوميراز telomerase الذي يُركَّب في



الشكل 2. 14. القسم A. مخطط ترسمي لتشكل الريبوزوم 70S من وحدتيه: S 50 و S 30. لقد نتج هذا المخطط من دراسات انعراج الأشعة السينية، وتم توليد الشكل بالحاسوب. يظهر 23S rRNA (أو 28S) باللون الأصفر، و 5S rRNA بالبرتقالي، و 16S rRNA (أو 18S) بالأخضر. كما تظهر بروتينات الوحدة 50S بالأحمر، وبروتينات الوحدة 30S بالأزرق. [عن المرجع 13، ص. 824. يُرجع أيضاً إلى الشكلين 1. 2. M و N].





الشكل 2. 14. القسم B. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب لتحليل طراز انعراج الأشعة السينية لمقرات ارتباط RNA الناقل (tRNA). تظهر في A (اليسار) مقرات ارتباط ثلاثة tRNA في وحيدتي الريبوزوم S 70. تعرف هذه المقرات بالرموز A (من أمينو أسيل)، و P (من بيتيديل)، و E (من مخرج exite). إن كل جزيء من جزيئات tRNA الثلاثة (الزهري والأحمر والأصفر - من اليسار إلى اليمين)، تتصل بكل من الوحيدتين S 30 (الأخضر الفاتح - الأسفل)، و S 50 (الزهري الفاتح - الأعلى). ويظهر في B (اليمن) تشافع مقابلات الروامز في الجزيئات الثلاثة لـ tRNA مع روامزها في mRNA (الأسود). لاحظ بداية خروج جزيء tRNA الأيسر (الزهري) في الموقع E من التفاعل في المعقد mRNA - tRNA - ريبوزوم بعد تشكل الرابطة الببتيدية في الموقع P. [عن المرجع 13، ص. 828].

نهاية كل انقسام خلوي تسلسلات تكرارية هي التيلومير telomere (القُسيم النهائي) (الشكل 2. 15)؛ الذي يغلق نهاية الصبغي (انظر المرجع 4، ص. 346 - 342). ولقد تبين مؤخراً وجود جزيئات من RNA؛ تقوم إحدى نهايتي الجزيء منها بوظيفة المستقبل receptor (وظيفة كانت

الشكل 2. 15. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لنسختين من الصبغي البشري 22 (أول صبغي من صبغيات الإنسان تمت سلسلته عام 2000 ضمن مشروع الجينوم البشري). لاحظ القُسيمين النهائيين (التيلومير telomere) في نهايتي كل من الصبغيين، يظهر كل قُسيم انتهائي منهما على شكل بقعتين دائريتين بلون أصفر مخضر. كان يُعتقد أن هذا الصبغي هو أصغر (أقصر) صبغيات الإنسان، ولكن تبين في ما بعد أن الصبغي 21 أقصر منه (يرجع إلى الشكل 1.1). [عن Biotech News Internal. (الشكل 1-2 (2000) cover)].





منوطة حصراً بالبروتينات)؛ يرتبط به جزيء كيميائي صغير - الرابطة ligand، فيتم تفعيل النهاية الأخرى من الجزيء، فتعمل كرسيل mRNA، يتم وفقاً لروامزه تركيب بروتين معين. ولقد عرف هذا الجزيء بالمحول الريبي riboswitch<sup>6</sup>، الذي يعدّ واحداً من أقوى الأدلة على أن الحياة بدأت فعلاً بهذا الجزيء. وغني عن البيان أنه يمكن البرهان نظرياً على أن عالم RNA سبق في نشوئه عالم البروتينات<sup>21</sup>.

ثالث عشر. إن سهولة حدوث التفاعلات في وسط ما قبل الحياة؛ جعلت أمر إدخال تعديلات لاحتصر لها تقريباً على جزيئات هذا الوسط سيرورة ممكنة. أضف إلى ذلك هشاشة جزيء RNA وبساطته، مما جعل استبدال أساس بآخر (عملية الطفر) أمراً سهلاً. وهكذا نشأ الراموز (الكود) الجيني genetic code<sup>17</sup> (الشكل 2.16)، وأصبحت بنية البروتينات مرمزة في تسلسلات RNA النوعية<sup>(\*)</sup>.

الراموز (الكود) الوراثي					
الموضع الثالث (النهاية 3')	الموضع الثاني				الموضع الأول (النهاية 5')
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Stop	Stop	A
	Leu	Ser	Stop	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

الشكل 2.16. الراموز (الكود) الوراثي. ترمز الأحرف U و C و A و G إلى أسس (نكليوتيدات) اليوراسيل والسيتوزين والأدينين والغوانين في mRNA على التعاقب. وتمثل ثلاثيات الأحرف الثلاثة رومز (كودونات) الحموض الأمينية العشرين المرمّزة (المكوّدة) في mRNA. فمثلاً، تمثل الرامزة (الكودون) AUG الحمض الأميني الميثيونين (Met)، والرامزة CAU الهستيدين (His). أمّا الروامز (الكودونات) UAA و UAG و UGA، فتمثل إشارات انتهاء تركيب السلسلة الببتيدية. وتمثل الرامزة (الكودون) AUG جزءاً من إشارة استهلال (بدء) تركيب السلسلة الببتيدية، بالإضافة إلى أنها ترمز (تكود) الميثيونين عندما يكون داخل السلسلة الببتيدية. [عن المرجع 13، ص. 134].

\* إذا قارنا صيغة جزيء الغوانوزين (جزيء الغوانين مرتبطاً بالريبوز) بصيغة جزيء الحمض الأميني الأرجينين ←

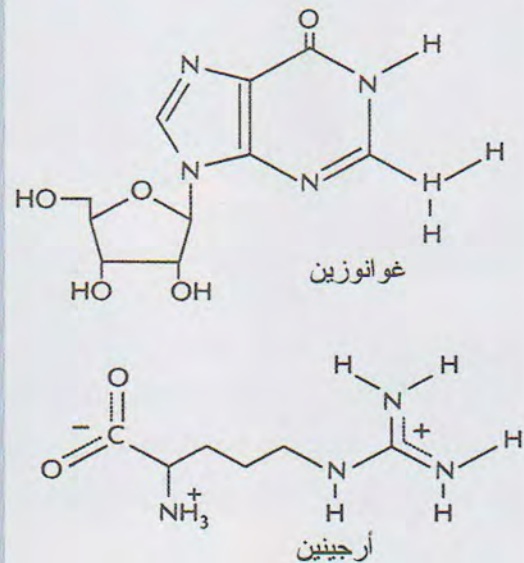


(الشكل 17.2) <sup>17</sup>، فنسلمس تشابهاً واضحاً (من حيث البنية والتوجيه) بين جزء جزيء الغوانوزين (الجزء البعيد عن الريبوز، - الأيمن في الشكل -، وزمرة الغوانيديدين من الأرجينين - أيضاً الجزء الأيمن من الشكل). وكذلك هي الحال فيما يتعلق بالحمض الأميني الهستيدين. ذلك أن التركيب الحيوي لهذا الحمض الذي يؤدي دوراً مهماً في التحفيز الإنزيمي (كأليف للنواة، أو كمحفز عام حمض - أساس)، يتم عبر مسلك غير عادي، حيث يبدأ بمركبين: أحدهما فسفات الفسفوريبوزيل، والثاني ثالث فسفات الأدينوزين (ATP)، يدخل في أولهما الريبوز، ويمثل ثانيهما نكليوتيداً (يحتوي أيضاً الريبوز وليس الريبوز منزوع الأكسجين) مرتبطاً بزمرتي فسفات لاعضويتين. إن زمرة الإيميدازول الوظيفية للهستيدين (التي تؤدي دوراً مهماً في ما يتعلق بإنجاز الوظيفة التحفيزية للبروتينات الإنزيمية)، أدت على ما يبدو دوراً رئيساً في تشكيل بنية نكليوتيدات البورين والبيريميدين للحمض RNA الإنزيمي. إن مقدرة الأرجينين على الترابط بجزيء RNA، أوحى لبعض الباحثين بطراز للراموز (الكود) الجيني، يتيح الاقتراح أن مقرات ربط الغوانوزين، قد تم انتقاؤها في أثناء عملية التنسخ الذاتي. إن التشابه بين بنيتي كل من الغوانوزين والأرجينين (الذي أتينا للتو على ذكره)، أتاح لهذا الحمض الأميني الارتباط قرب المقر الفعال للريبوزيم الذي استطاع استعمال الأرجينين كركيزة، الأمر الذي أدى إلى تنشيط الريبوزيم ذاتياً. وهكذا، وعلى هذه الصورة، نشأت بداية رامزة الأرجينين.

يمكن الاستنتاج من هذه المقاربات النظرية مايلي:

1. لقد مكنت التفاعلات الكيميائية لجزيء RNA ومكوناته، ولجزيئات حموض أمينية بسيطة (وبخاصة الغليسرين)، والتعديلات التي أدخلت على هذه الجزيئات؛ مكنت إذن من اشتقاق الراموز الجيني - في أثناء سيرورة التنسخ الذاتي autoreplication - لعالم RNA.
2. لقد استطاعت هذه التفاعلات أن تجعل جزيء RNA قادراً على تركيب سلاسل ببتيدية متباينة النوعية (يرجع إلى الحاشية في الفقرة 2 . 2 . 2).
3. لقد منح RNA خاصة التحفيز لبعض هذه الببتيدات (إنزيمات اليوم). فخاصة التحفيز هذه ورثتها إذن البروتينات الإنزيمية من RNA.
4. استطاع جزيء RNA أن يتحول إلى جزيء DNA بمساعدة البروتينات.

الشكل 17.2. تمثيل التشابه بين الحمض الأميني الأرجينين والغوانوزين (أساس الغوانين مرتبطاً بالريبوز). لقد مُثِّلَت الصيغتان لتكون زمرة الغوانودينو الرأسية للأرجينين ذات توجيه يشابه القسم المماثل من الغوانوزين. ويمكن توسيع التشابه ليشمل السكر، فيصبح بإمكان الزمرة الأمينية الأولية أو الزمرة الكربوكسيلية للأرجينين أن تتراكب مع زمر الهيدروكسيل للريبوز. إن هذا التشابه يقيم علاقة وثيقة في ما يتعلق بالوظيفة الإنزيمية التحفيزية لكل من الأرجينين والهستيدين من جهة ولجزيء RNA الريبوزيمي المحفِّز من جهة أخرى. انظر النص. [عن Hirao, I. And Elington, A. D. Current Biology 5, 1017 - 1022 (1995)، ص. 1019].





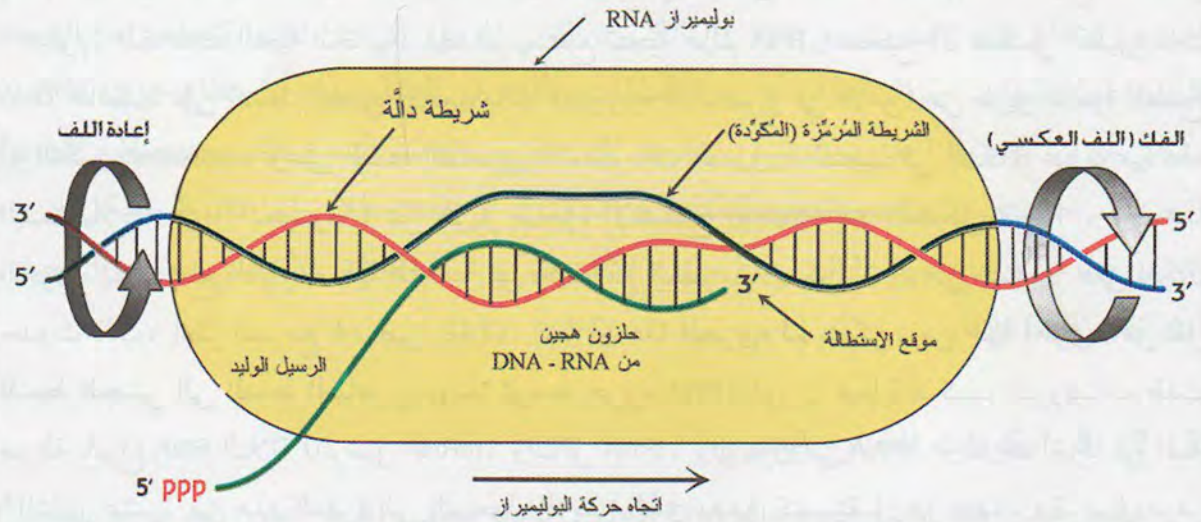
ولكن هاتين الصفتين نفسيهما (بساطة البنية وهشاشتها) كانتا السبب في انكفاء عالم RNA أمام جزيء أعقد بنية، وأفضل وظيفة، وأشد صلابة، ونعني بذلك جزيء DNA. كان يكفي أن يُرجع الريبوز في الكربون الثاني (C2) (يتم حالياً بوساطة إنزيم ريدكتاز الريبونكليوتيد)، ويستبدل بأساس اليوراسيل أساس التيمين، حتى تتحول شريطة RNA إلى شريطة DNA، تتقابل مع الشريطة المتممة لها - وقد تشكل في بداية الأمر شريطة RNA نفسها التتامية (الشكل 18.2) - فتتحول إلى حلزون "واتسون - كريك" المزدوج

RNA رسيل (mRNA) 5'-GCGGCGACGCGCAGUUAUCCACAGCCGCGCAGUUCGCGUGGCGGCAUUUU-3'

شريطة DNA الدالة 5'-GCGGCTGCGCGTCAATTAGGGTGTGCGGCGGTCAAGGCGACCGCCGTAATA-3'

شريطة DNA المرمزة (المكودة) 5'-GCGGCGACGCGCAGTTAATCCACAGCCGCGCAGTTCCGCTGGCGGCATTTT-3'

الشكل 18.2. A. القسم A. تمثيل التتامية بين mRNA و DNA. إن تسلسل mRNA (الأحمر) يتم تسلسل الدالة DNA (الأزرق). يعود التسلسل هنا إلى جزء من أوبيرون operon (مُشَغَّل) الحمض الأميني الترتوفان؛ قطعة من DNA تحوي الجينات المرمزة (المكودة) لخمسة إنزيمات تحفز تركيب الترتوفان. أما التسلسل الثالث (الشريطة الثالثة) (الأسود)، فتعرف بالشريطة المرمزة (المكودة) لأن لها التسلسل نفسه الخاص بالرسيل mRNA، ما عدا أن أساس التيمين (T) في DNA حلّ محله أساس اليوراسيل في نسخة mRNA. [عن المرجع 13، ص. 131]. وكما أشرنا غير مرة في النص، فإنه عندما تم إرجاع جذر الكربوكسيل  $\text{OH}^-$  ذي الشحنة السالبة لكربون C2 للريبوز، زال التنافر السليبي بين  $\text{OH}^-$  وجذر الفسفات  $\text{PO}_4^{3-}$ ، وأمكن للشريطة المرجعة أن تشكل حلزون DNA المزدوج (حلزون "واتسون - كريك"). وتم تحول اليوراسيل إلى تيمين بإضافة زمرة الميثيل  $\text{CH}_3$  إلى اليوراسيل في موقع الكربون 5 (C5) لإنجاز تتامية أفضل (يرجع إلى الشكل C.2.1).



الشكل 18.2. B. مخطط ترسمي لفقاعة الانتساخ في أثناء استطالة نسخة RNA. يتم فك التناف شريطي حلزون DNA في النهاية الأمامية (اليمنى) من إنزيم بوليميراز RNA، ويُعاد الالتفاف في النهاية الخلفية (اليسرى). ويدور في أثناء الاستطالة الجزيء الهجين RNA-DNA. لاحظ ضخامة جزيء إنزيم بوليميراز RNA (سيد الجزيئات) بالنسبة لكل من DNA و RNA والجزيء الهجين (يرجع إلى الشكل O.1.2). [عن المرجع 13، ص. 787].



(انظر المرجع 4، ص. 259-277). إن بنية الحلزون المزدوج، جعلت من هذا الجزيء الجديد مركباً صلباً (أصلب جزيء بيولوجي عرفته الطبيعة)، وأكثر قدرة على التنسخ. إنها تقنية أكثر رفعة من تقنية RNA التي استعارها هذا الأخير من بلورات الصلصال ذات التقنية الخفيفة. وكما أحصر RNA "حياة" هذه البلورات، فإن DNA (بتعقيد بنيته وكفاية تنسخه، وصلابة جزيئه) الذي اشتق من جزيء RNA بمساعدة البروتينات؛ أحصر بالتنافس والانتقاء الطبيعيين عالم RNA. إن الأدلة على ذلك كثيرة جداً. وليست الفيروسات المتغيرة(\*) (retroviruses ومنها الفيروس المسبب لمتلازمة عوز المناعة المكتسب - الإيدز)، والريبوزيمات (ومنها الريبوزومات)، وجزيئات نقل الطاقة الخلوية (مثل ثنائي نكليوتيد أدنين النيكوتيناميد NAD، وثنائي نكليوتيد أدنين الفلافين FAD)، وجزيئات اختزان الطاقة (مثل ثالث فسفات الأدينوزين ATP، وثالث فسفات الغوانوزين GTP)، وغيرها. وربما الهدييات Ciliata من وحيدات الخلية والمحولات الريبية؛ كما سنعرض لذلك لاحقاً؛ ليست سوى شواهد قبور عالم RNA. ويُعتقد أن عالم RNA استمر ما بين 400 و 500 مليون عام (كان قد مضى على ولادة الأرض ما بين 300 و 400 مليون عام).

## 2. 2. 5. عالم ماكينة التنسخ؛ عالم DNA

رابع عشر. ومع أن عالم DNA الذي بدأ على ما يبدو قبل أكثر من 3 700 مليون عام<sup>22</sup>، تسبب بتعقيد بنيته وكفاية وظيفته (وفقاً لنظرية التطور الموجه ذي المعنى)، انكفاء عالم RNA. ومع أنه شكل "جينوم" الكائنات الحية الحالية، فإنه لم يستطع تنحية عالم RNA. صحيح أن تسلسل نكليوتيدات DNA حافظت على النمط الجيني (المعلومات الضرورية للاستمرار في الزمن) عن طريق ظاهرة التنسخ أو التكرار replication، وعلى النمط الظاهري (المعلومات الضرورية للتعبير في المكان عن نوعية هذه التسلسلات؛ أي "الجينوم") عن طريق ظاهرة الانتساخ transcription (الشكل 2. 19)، فإن هذا الجزيء لم يستطع القيام بعملية التحفيز من جهة (مع العلم بأنه يمكن أن يبرهن مستقبلاً على إمكان حدوث ذلك، انظر المرجع 4، ص. 242). كما أن هذا الجزيء لم يتمكن، من جهة أخرى، من نقل النمط الجيني إلى النمط الظاهري دونما توسط جزيء RNA؛ أي إن عملية تركيب البروتينات ظلت منوطة بأنواع RNA الثلاثة (الرسيل mRNA، والناقل tRNA، والريبوزومي rRNA). وكنا قد أشرنا في البند "الثاني عشر" من هذه الفقرة إلى المحول الريبوي الذي يعمل كمستقبل من جهة، وكرسيل مرمز

\* سُميت "متغيرة" (وليس "قهقرية") لأن مادتها الوراثية تتألف من RNA، خلافاً للفيروسات الأخرى، حيث يوجد DNA. وصحيح أن السابقة "retro-" تعني "تراجعي" أو "قهقري"، فهي تعني أيضاً "متغير". وتنقل المعلومات الوراثية متغيرة بعكس ما هو معروف؛ أي تنتقل في هذه الفيروسات من RNA إلى DNA، وليس العكس المعتاد.



للمحموض الأمينية من جهة أخرى؛ خاصتان توجد الأولى منهما في البروتين والثانية في DNA). كما أن جزيئات نقل الطاقة (وبخاصة NAD و FAD)، وجزيئات اختزانها (وبخاصة ATP و GTP) ظلت حكرًا على نكليوتيدات هذا الحمض. أضف إلى ذلك أن RNA احتفظ لنفسه في تسلسلات DNA بجينات خاصة به (جينات RNA فقط RNA-only genes)، وكأنه يؤكد توقيعه في أولويته، وفي إصراره على تنظيم عمل الجينوم الذي تخلى عنه لجزيء DNA. ومما يجدر تأكيده في السياق نفسه، أن تضاعف DNA قبيل انقسام أي خلية في جسمنا (أي في طور التركيب S من الدورة الخلوية)، يبدأ من نكليوتيدات RNA (حيث يتم إرجاع الريبوز فيها إلى ريبوز منزوع الأكسجين في الكربون الثاني (C2) بواسطة إنزيم ريدكتاز الريبو - نكليوتيد (كما سبق أن أشرنا)، وبشدة من RNA لها تسلسلات DNA ذاتها، حيث تحول إلى تسلسلات DNA (كجزء من نظام ضبط الجودة في الخلية، وذلك بالإقلال إلى الحد الأدنى من أخطاء بوليميراز DNA، حيث تسبب هذه الأخطاء حدوث طفرات قد تكون مميتة للخلية، وأحياناً للفرد نفسه). وليس DNA، في رأينا، سوى ماكينة للتنسخ، لا تعمل بدون وجود البروتينات، التي لا يمكن تركيبها دون وساطة RNA. وإن DNA كماينة للتنسخ - لا يختلف في الجوهر عن ماكينة "تورينغ" Turing، وحاسوب "فون نومان" von Neumann، وقبل ذلك عن أوتوماتا "لايبنتز" Leibniz، و"ديكارت" Descartes. بناء على ذلك، يمكن النظر إلى البروتينات على أنها البيولوجيا نفسها (حصان الشغل)، وأن RNA هو سيدها، و DNA آلة تنسخها.

بناء على ما تقدم، فإننا نرى شخصياً أنه لو كان بالإمكان (انظر من أجل تعميق هذه الفكرة الفصل السابع) إرجاع جذر الهيدروكسيل  $\text{OH}^-$  في الكربون الثاني للريبوز إلى  $\text{H}^-$  (فيتم التخلص من الشحنة السلبية لهذا الجذر، ويُزال التنافر مع زمرة الفسفات  $\text{PO}_4^{3-}$  في النكليوتيد)، لاستطاع جزيء RNA أن يشكل حلزوناً مزدوجاً (حلزون "واتسون - كريك")، فيكتسب خاصية التنسخ الكفوء، وصلابة الجزيء الحريزة - خاصتان اقتضاهما التطور الموجه ذو المعنى - لو حدث ذلك، لما كان قد تشكل جزيء DNA. فتفاعل إرجاع الريبوز إلى ريبوز منزوع الأكسجين، شكل العائق الأساسي - وربما الوحيد - أمام تطور عالم RNA.

## 2. 2. 6. مكونات الجينوم البشري

خامس عشر. لقد اشتق جينوم عالم DNA الحالي (تطبيقاً لمفهوم نظرية التطور الموجه ذي المعنى) من جينوم RNA. ولكن زيادة التعقيد من حيث البنية، التي أدت إلى زيادة الأداء والكفاءة، وزيادة التنوع (وفقاً للنظرية نفسها)، جعلت هذا الجينوم (وبخاصة البشري منه)، يتألف - كما سبق وعرضنا - من ثلاث طيقات من المعلومات:

1. الجينات المرمزة للبروتينات، وتشكل أقل من 1,5 في المئة من ذخيرتنا الوراثية.





2. جينات RNA فقط المرمزة لجزيئات RNA الصّغرية (بما في ذلك RNA الاعتراضي والمحاولات الريبية)، وكذلك تسلسلات RNA مضادة المعنى و"الجينات الكاذبة" pseudogenes. إن جينات RNA الصّغري غير المرمزة (والإنترونات خاصة) هي التي تنظم (مع البروتينات) عمل الجينات المرمزة.

3. واسمات مابعد الجينات epigenetic marks، وتشتمل على البنى والسيرورات التالية:

- أ- التبصيم الجينومي genomic imprinting.
  - ب- الرموز (الكود) الهستوني، بما في ذلك أنماط أستلة هذه الهستونات الخمسة.
  - ج- أنماط تمثيل DNA ومستوى هذا التمثيل.
  - د- فاعلية الترنسبوزونات.
  - هـ- المحاولات الريبية. (انظر المرجع الوارد في نهاية الشرح الشكل 7.1، ص. 31).
- ونرى أن هذا التعقيد للجينوم أدّى إلى زيادة كبيرة في التنوع، تلاؤماً مع التطور الموجه ذي المعنى.

ونعود لنؤكد مرة أخرى أن الطبقة الأولى من المعلومات، وربما جزء من معلومات الطبقة الثانية، تشكل جينات النوع البشري. فهي مسؤولة عن تشكيل بنى الجسم البشري (أجهزته وأعضاؤه ونسجه وخلاياه)، ووظائف هذه البنى. إنها توجد في أفراد البشر كافة. فبعملها المتناسق عبر مراحل تنامي الجنين المختلفة وفي الوليد واليافع، يُبنى جسم الإنسان تشريحياً وفيزيولوجياً كبنى ووظائف أساسية.

أمّا الطبقة الثالثة من المعلومات (السيرورات) وقسم من جينات وسيرورات الطبقة الثانية، فتوجد أيضاً في أفراد البشر كافة، إنما تتباين في مستوى فاعلياتها وفي درجة ضبطها لتعبير الجينات الأخرى من فرد لآخر. فهي كمفتاح الصوت ومفتاح ضبط دقة موجة معينة في جهاز الراديو مثلاً؛ أي تزيد أو تقلل من شدة الصوت (تواتر الموجات)، وتتحكم بوضوح هذا الصوت ونقائه. فهي - بهذا المعنى - سيرورات وجينات شخصية، خاصة بكل فرد منا. تميزه بخصائصه التشريحية والفيزيولوجية (بما في ذلك الملكات والفاعليات الفكرية) عن أي فرد آخر. إن هذه السيرورات وهذه الجينات (الطبقة الثالثة بكاملها وجزء من الطبقة الثانية) مسؤولة مثلاً عن ملامح الوجه وقسماته، وعن طول القامة، وشكل الكف وطول الأصابع.... إنها مسؤولة عن مبلغ مستوى السبل الاستقلالية المختلفة للجسم، ومدى تأهبه للإصابة بمرض ما - حتى ولو كان مرضاً وراثياً -، وعن معدل الذكاء، وقوة الذاكرة، ودرجة الانفعال ونوعه... إنها تعمل منذ اكتمال تشكل بنى الجنين الأساسية - الشهر السادس من الحمل تقريباً -





وحتى أواخر العمر. وبدهي أن تؤدي عوامل البيئة دوراً مهماً في مستويات هذه السيوررات - واسمات مابعد الجينات - وفي درجات التعبير عن هذه الجينات. وتجدر الإشارة أخيراً إلى أن إنترونات جينات الطبقة الأولى، وجينات الطبقة الثانية والترنسبوزونات، تشكل أكثر من 98,5 في المئة من DNA خلايا جسمنا.



## الفصل الثالث

### التقانة في الجينوم البشري

#### 3. 1. مقدمة عامة

مما لابس فيه أن النصف الثاني من القرن الماضي كان بحق العصر الذهبي للبيولوجيا الجزيئية، وما تفرع عنها من هندسة جينية، شكلت حجر الأساس في تقانة DNA المأشوب (\*) recombinant DNA technology، أو التقانة الحيوية biotechnology. ففي الخامس والعشرين من نيسان (أبريل) من العام 2003، يكون قد مضى خمسون عاماً على اكتشاف حلزون DNA المزدوج (حلزون "واتسون - كريك") رسمياً من قبل هذين الباحثين، وفعلياً من قبل "روزاليند فرانكلين" R. Franklin بالتعاون مع "موريس ويلكنز" M. Wilkins، ثم "جيمس واتسون" J. Watson و"فرنسيس كريك" F. Crick. إن ذلك التاريخ هو اليوبيل الذهبي لهذا الحدث الكبير.

وفي مثل هذا العام (2006)، يكون قد مضى على إجراء أول تجربة في الهندسة الجينية ما يزيد قليلاً على ثلاثين عاماً. ففي مطلع السبعينات من القرن الماضي، أجرى "هربرت بوير" Herbert Boyer، و"ستانلي كوهين" Stanley Cohen، وكذلك "بول برغ" Paul Berg أول تجربتين في الهندسة الجينية باستعمال بلزميد Plasmid الإشريكية القولونية *Escherichia coli* التي تعيش في معي الإنسان (يحتوي 1 غرام من براز الإنسان ما يقرب من عشرة ملايين جرثومة) (\*\*). والبلزميد هو حلقة من حلزون DNA

\* أَشْبَ وَأَشْبَبَ (أشْباً وتَأَشَّباً) الشيء، خلطه. قال "الناطقة الذبياني" ("زياد بن معاوية الذبياني" ؟-604):

"وَنُفْتُ لَهُ بِالنَّصْرِ إِذْ قِيلَ قَدْ عَزَتْ قَبَائِلُ مِنْ عَسَانٍ غَيْرِ أَشَائِبٍ"

\*\* سنعمد في هذه الدراسة إلى استعمال كلمة "جرثومة" germ لأصل الشيء أو بذرتة (من الفرنسية germe من اللاتينية germinis، أي الشطأ أو الجنين أو البذرة). يقول أبو تمام:

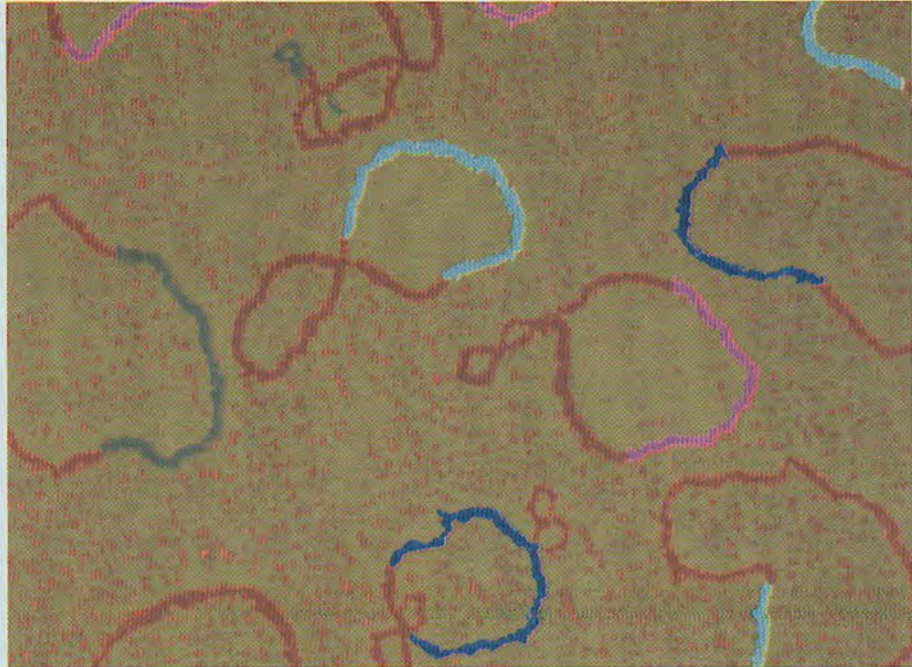
"خَلِيفَةُ اللَّهِ جَازَى اللَّهُ سَعِيكَ عَنْ جُرْثُومَةِ الدِّينِ وَالْإِسْلَامِ وَالْحَسَبِ"

وسنستعمل، جريباً على الشائع، كلمة "جرثوم" أو، "جرثومة"، و"جراثيم" كتعريب لكلمة bacterium وbacteria.



المزدوج، يبلغ عادة (في الإشريكية القولونية مثلاً) عدد أشفاح (أزواج) أسسه 16 569 شفعاً، ويحوي جين مقاومة المضادات الحيوية، ويتضاعف بمعزل عن صبغيات الجرثومة (الشكل 3. 1). ولم يكن بالإمكان إجراء تجارب الهندسة الجينية لولا اكتشاف إنزيمات التقييد restriction enzymes في أواخر ستينات القرن الماضي من قبل "ورنر أربر" Werner Arber، و"هاملتون سميث" Hamilton Smith.

الشكل 3. 1. القسم A.  
صورة بالمجهر الإلكتروني  
لبلزميد الإشريكية القولونية  
pBR322. يتألف البلزميد  
من حلزون DNA المزدوج  
الدائري (وليس الخطي)  
المألوف الشائع - كما هي  
الحال في الصبغيات  
كافة). وتكون بعض أنواع  
الجراثيم خلواً من هذا  
الصبغي الإضافي، في  
حين قد يحوي بعضها  
الآخر عشرين نسخة  
بلزميدية. ويتراوح حجم

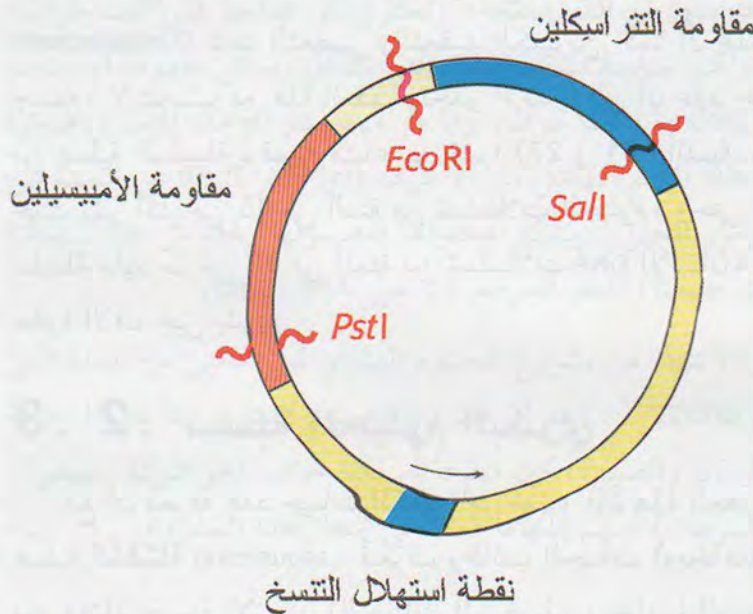


جزء DNA البلزميد ما بين 2 كيلو أساس (2000 شفع - زوج - من الأسس) وعدة مئات كيلو أساس. ويحوي البلزميد عادة جينات تعطيل (مقاومة) المضادات الحيوية، وجينات إنتاج عدد من الذايفانات الجرثومية، وجينات تقويض المنتجات الطبيعية. ويتنسخ (يتكرر) البلزميد بمعزل عن تكاثر الجرثوم. وقد يكون البلزميد في بعض الحالات غير ضروري لحياة الجرثوم، تماماً بعكس DNA جينوم (صبغيات) الجرثوم.  
[عن (2003) 361, 98 - 99 Chi, N. C. et Minh, H. N. La Recherche].  
لاحظ كثرة تشكّل العقد في البلزميدات. إن هذه العقد تغير من تولوجية البلزميد، فتؤثر في انتساخ جيناته.

لقد أدى التقدم الكبير في تقانة DNA المأشوب إلى سلسلة عدد كبير من جينومات الكائنات الحية، من بدائيات النوى prokaryotes (التي لا تحتوي الخلية منها على نواة)، وحقيقيات النوى eukaryotes (من وحيدات الخلية وعديدات الخلايا)، الحيوانية منها والنباتية (تم حتى الآن - مطلع العام 2007 - سلسلة أكثر من 350 كائن حي، معظمها من بدائيات النوى). وعلى سبيل المثال فقط، فإن الجدول التالي (الجدول 3. 1) يبين حجوم جينومات عدد من الكائنات الحية التي تمت سلسلة جينوماتها قبل غيرها. ويقدر عدد الثدييات والنباتات المزهرة التي تمت سلسلة جينوماتها بالعشرات. فبالإضافة إلى جينوم الإنسان، تمت سلسلة جينوم الفأر والجرذ والشمبانزي والأرّز ونبات العربية... فالماكينات موجودة، ولا يجب أن تتوقف عن العمل. ولا تسعى مراكز السلسلة المتخصصة إلى اكتشاف الجينات ذات العلاقة بالأمراض الوراثية فحسب، إنما إلى تعرف أصل الإنسان على أساس كمي (أي بمقارنة



أعداد الجينات)، أمر يواجهه - كاستنساخ البشري، وكما سنعرض لذلك - مفاجآت ملغزة لاسبيل لفهمها (انظر الفصل التاسع).



الشكل 3. 1. القسم B. مخطط

ترسمي للخريطة الجينية للبلمز ميد pBR322 الخاص بالإشريكية القولونية يحوي البلمز ميد جينين لتقويض (لمقاومة المضادات الحيوية، وثلاثة مقرات شطر لإنزيمات التقيد 1 Sal و 1 EcoR و Pst 1. وكالبلمز ميداتها كلها، فإن pBR322 يتألف من DNA مزدوج الشريطة دائري؛ أي ليس خطياً. [عن المرجع 13، ص. 153]. لقد استعمل هذا البلمز ميد على نطاق واسع في تجارب الهندسة الجينية، وبخاصة أولى هذه التجارب، بسبب سهولة الحصول عليه (يحوي، كما سبق أن ذكرنا، غرام واحد من براز الإنسان السوي قرابة عشرة ملايين إشريكية قولونية) من جهة، وبسبب احتوائه على جينات مقاومة (تقويض) المضادات

الحوية، فتصبح هذه الخاصة أساسية في تمييز جرثوم مقاوم لهذه المضادات عن جرثوم غير مقاوم.

### الجدول 3. 1. جينومات بعض الكائنات الحية وبروتوماتها (\*)

الكائن	عدد الخلايا	حجم الجينوم (ميغا أساس)	عدد الجينات (بالقريب)	البروتيوم (بالقريب)
الإنسان	$10^{14}$	3 000	23 688	300 000
ذبابة الفاكهة <i>Drosophila melanogaster</i>	$10^8$	120	13 600	13 600
الخميرة الجعوية <i>Saccharomyces cerevesiae</i>	1	12	6 000	6 000
الدودة المدورة <i>Caenorhabditis elegans</i>	959	100	19 300	19 300
المستدمية النزلية <i>Haemophilis influenzae</i>	1	1.830 137	1740	1740

\* اشتق تعبير "بروتيوم" proteome، على غرار جينوم، من "بروتين" protein. والبروتيوم هو عدد البروتينات التقريبي المرمزة في جينوم الكائن. وبالنظر إلى أن كل جين يمكن أن يرمز أكثر من بروتين واحد (انظر تعريف الجين في الفصل الأول)، فإن البروتيوم يفوق الجينوم من حيث العدد. ويعتقد البعض أن حجم البروتيوم (عدد ←





إن الأمر المهم الذي يوضحه هذا الجدول هو أن حجم الجينوم لا يعكس دائماً درجة تعضي الكائن الحي، ومبلغ تعقيد هذا التعضي. فمثلاً عدد جينات الدودة الخيطية المدورة *C.elegans* (الكائن الحي الوحيد الذي عرف فيه مصير كل خلية من خلاياه، وعددها 959)، يفوق عدد جينات ذبابة الفاكهة *D.melanogaster* ذات التعضي والتعقيد الكبيرين. كما أن عدد جينات الإنسان، مقارنة بعدد خلايا جسمه، لا يتناسب مع هذا العدد. وتجدر الإشارة إلى أن عدد جينات الإنسان، كان قد قدر قبل الانتهاء من عملية السلسلة برقمين متباعدين كثيراً (27 و 151 ألف). ولكن حتى 26 حزيران (يونيه) 2000، حيث نشر أكثر من 95 في المئة من تسلسلات الجينوم، وحتى 15 شباط (فبراير) 2001، حيث انتهت سلسلة ما يقرب من 98 في المئة من تسلسلات DNA الإنسان، فإننا لم نكن نعرف معرفة تامة أكثر من عشرة آلاف جين بشري.

### 3. 2. سَلْسَلَةُ الْجِينُومِ الْبَشَرِيِّ

مع أن معرفة عدد جينات الكائن أمر مهم، فإن هذه المعرفة لا تشكل بحد ذاتها الهدف من إجراء عملية السلسلة sequencing. فَتَعَرَّفَ وظائف الجينات (وبخاصة البروتينات التي ترمزها)، وما لبعضها من علاقة بصحة الإنسان (الجينات المرضية، وبخاصة الورمية منها)، وتأثيرات هذه الجينات فيما بينها، كي تنشئ نمطاً ظاهرياً معيناً (كاستقلاب الغلوكوز، والداء السكري، أو استقلاب الكلستيرول وعلاقته بالتصلب الشرياني أو بالتسرطن مثلاً) هو ما يهم أكثر فيما يتعلق بالشركات الدوائية التي تسعى إلى استنباط أدوية لعلاج الخلل الذي أدى إلى تشكل بروتين غير سوي، نجم عن جين معيب. وهذه هي حال معظم الأمراض الوراثية؛ إن لم يكن كلها. لهذا السبب بالذات، بدأ "مشروع الجينوم البشري" Human Genome Project رسمياً عام 1990. ولهذا السبب أيضاً بُنيت المسلسلات الضخمة والحواسيب العملاقة. ومع أن المشروع انتهى رسمياً وكلياً - كسلسلة - في 14 نيسان (أبريل) عام 2003 (ولكن تَعَرَّفَ وظائف الجينات مازال قيد الدراسة)، فإن عمليات السلسلة مستمرة - كما سبق أن عرضنا - دونما توقف، ولأي كائن ذي أهمية صحية أو بيولوجية أو بيئية. وكما أشرنا، فإن الماكينات موجودة، والتّقنية روتينية، ونشر الأبحاث مهم ومطلوب، فلا مبرر لتوقف عمليات السلسلة.

يهدف مشروع الجينوم البشري (الذي اعتقد عام 1990 أنه سيكلف قرابة ثلاثة مليارات دولار؛ أي بمعدل دولار واحد لكل نكليوتيد أو أساس، ولكن تطور التّقانة - كطرائق وتجهيزات -، أدى إلى هبوط الكلفة إلى العشر؛ أي 10 سنتات لكل أساس). يهدف المشروع إذاً إلى تعرف مواقع ثلاثة مليارات نكليوتيد أو أساس (وتستعمل كلمة نكليوتيد وأساس ترادفياً مادام أن السكر والفسفات يتكرران بداهة

← البروتينات) غير قابل للتحديد (أي لا يوجد للكائن الحي بروتينوم ثابت). إن بروتينوم الإنسان قبل تناول فنجان من القهوة مثلاً غير بروتينومه بعد تناول هذا الفنجان. والبروتينوم قبل التعرض لموقف خوف مفاجئ غير البروتينوم بعد هذا التعرض.





دونما تغيير بالنسبة إلى بعضها البعض). أو إلى قراءة رموز الجينات المكتوبة بأبجدية ذات أربعة حروف فقط ، هي A (أدينين)، G (غوانين)، T (ثيمين)، و C (سيتوزين)، وعددها ثلاثة مليارات. ويؤلف كل ثلاثة أحرف منها كلمة من كلمات اللغة (هي رمز الحمض الأميني في البروتين المُرمَّز). وبمعنى آخر، قراءة ثلاثة آلاف مجلد؛ يتألف كل واحد منها من ألف صفحة، وتحتوي كل صفحة على ألف حرف؛ كل ثلاثة منها تشكل كلمة ذات معنى. ولكن تسلسلات الكلمات التي تشكل رسائل مفهومة (جزيئات بروتينية) يقل عن 1,5 في المئة فقط من ثلاثة مليارات حرف، وما هو مهم أكثر أن هذه الرسائل مبعثرة على نحو لا يخضع لأي نظام ضمن هذا الكم الهائل من الأحرف (أي أكثر 98,5 في المئة من الأحرف). فالرسالة نتجت عن انتساخ رموز الجين، ويشكل محتواها (مضمونها) حلة من خلال نمطنا الظاهري (أي تقليدياً بروتيناً من بروتينات جسمنا) (انظر المرجع 4، ص. 364-353).

إن تقدم تقنيات السلسلة؛ أدّى إلى الانتهاء من مشروع الجينوم البشري قبل عامين من المدة التي حددت في البداية لإنجازه، (وهي عام 2005)<sup>(\*)</sup>. ومع أن مشروع الجينوم البشري بدأ بأموال عامة (مولته دول من أمريكا وأوروبا وكندا واليابان والصين)، فإن قطاعاً أمريكياً خاصاً (هو شركة "سيليرا" Celera، وتعني هذه الكلمة باليونانية "السرعة") أسهم إسهاماً فعالاً في إنجاز هذا المشروع.

### 3. 2. 1. إنزيمات التقيد

هنالك تقنيتان رئيستان للسلسلة ولتعرف تسلسل الجينات<sup>23</sup>. وتبدأ كلتاها بحلمهة hydrolysis (من الحل كيميائياً بواسطة الماء) حلزونات DNA المزدوجة (بعد ترسيب البروتينات الهستونية الخمسة، التي تشكل مع DNA الصبغيات أو الكروماتين، والتخلص منها، وعزل DNA النقي؛ عملية معيارية روتينية؛ نحصل في نهايتها على خيوطات filaments دقيقة متشابكة هي حزم الحلزونات نفسها). وتتم الحلمهة أو شطر الحلزونات بتعريض الألياف لفعل أحد إنزيمات التقيد التي سبق أن أتينا على ذكرها. وتوجد هذه الإنزيمات في طيف واسع من بدائيات النوى، حيث تعمل كجهاز دفاعي، يشطر DNA الغريب الذي لا يتكامل مع جينوم الجرثوم، أو غير المرغوب فيه، فيشطره - يكسره - الجرثوم إلى قطع - شدف fragments - صغيرة. ولقد اتفق على نظام خاص لتسمية هذه الإنزيمات، يستعمل على شكل رموز؛ يُحدد الرمز فيه الاسم الثنائي النوعي للجرثوم (أي الجنس والنوع اللذين تنتمي إليهما الجرثومة)، كما يحدد دُرَيْتها ورقم الإنزيم. فعندما نتحدث عن إنزيم التقيد EcoRI، فإننا نعني إنزيم التقيد رقم 1 التي تم استخلاصها من الجنس *Escherichia* (الإشريكية)، من النوع *coli* (القولوني)، من الذرية R (من مقاومة المضادات الحيوية resistance).

\* وُضعت في البداية لمشروع الجينوم البشري خطة تتألف من أربع مراحل؛ تُنشر في نهاية كل مرحلة خريطة من الخرائط، هي: الوراثة والفيزيائية والكيميائية الحيوية والفيزيولوجية (انظر المرجع 4، ص. 356). ولكن روح تحقيق السبق في عمليات السلسلة؛ ألغت المراحل السابقة، ونُشر المشروع على ثلاث مراحل زمنية، يسودها التنافس على الأسبقية: 26 حزيران (يولية) 2000، و 15 شباط (فبراير) 2001، و 14 نيسان (أبريل) 2003.



إن الخاصة المهمة التي تتصف بها إنزيمات التقييد هي النوعية specificity. ولقد سميت كذلك لأن تفاعل الشطر - الحلمة - الذي تقوم به مقيد بتسلسل نوعي من الأسس - النكليوتيدات -، يعرف بموقع التعرف recognition site. فلا يحدث الشطر إلا ضمن هذا الموقع أو التسلسل، فهي مقيدة به. فالنوعية تفرض عليها القيد. ويكون عدد أسس موقع التعرف دائماً شفعياً (زوجياً)، إما 4 أسس، أو 6، أو 8. ولا توجد مواقع تعرف عدد أسسها وترياً (أي 3 أو 5 أو 7 أو 9). أما سبب ذلك فهو -باعتقادنا- تنامية شريطي حلزون DNA، أو أن الموقع الفعال active site لا يؤدي عدداً وترياً من الأسس بسبب التناظر في شاكلة هذا الموقع.

وبالنظر إلى أن إنزيم التقييد يشطر شريطي الحلزون المزدوج كليهما (بسبب التنامية)، فإن سطح الشطر غالباً ما يكون مؤنفاً؛ أي إن الشريطة الواحدة تبرز من سطح القطع نكليوتيداً واحداً. أمّا إذا تم الشطر في منتصف موقع التعرف، فإن سطح الشطر سيكون - بطبيعة الحال - كليلاً (أو مثلوماً غير حاد، أو غير مدبب). ومع أنه توجد إنزيمات تقييد ذات موقع تعرف يبلغ ثمانية أسس، فإن الإنزيمات شائعة الاستعمال تملك موقع تقييد ذا ستة نكليوتيدات. وبدهي أن يكون تواتر موقع تعرف ما - أي عدد المرات التي يُصادف فيها - تابعاً لعدد أسسه كقوة (أو كأس) للعدد 4 (أنواع الأسس). فموقع تعرف يتألف من 4 أسس؛ يصادف احتمالاً مرة واحدة كل 256 أساس؛ أي 4<sup>4</sup>. وموقع تعرف يتألف من ستة نكليوتيدات يصادف احتمالاً مرة كل 4 096 نكليوتيد؛ أي 4<sup>6</sup>. وموقع تعرف يتألف من ثمانية نكليوتيدات، يصادف مرة واحدة كل 65 536 أساس؛ أي 4<sup>8</sup>، وهكذا. هذا، ويبين الجدول 2.3 رمز بعض إنزيمات التقييد، ومصادرها ومواقع التعرف والشطر.

الجدول 3. 2. رموز بعض إنزيمات التقييد، ومصادرها ومقرات التعرف والشطر

(تشير النجمة إلى مقر الشطر)<sup>24 و 13</sup>

الرمز	المصدر (البكتيرة)	مقر التعرف والشطر
EcoRI	الإشريكية القولونية <i>Escherichia coli</i>	5' G* A A T T C 3' 3' C T T A A *C 5'
BamHI	العصوية مميلة النشاء <i>Bacillus amyloliquifaciens</i>	5' G* G A T C C 3' 3' C C T A G *G 5'
Hind III	المستدمية النزلية <i>Haemophilus influenzae</i>	5' A* A G C T T 3' 3' T T C G A *A 5'
Sa/I	المُتسلسلة البيضاء <i>Streptomyces albus</i>	5' G* T C G A C 3' 3' C A G C T *G 5'
Hae III	المستدمية المصرية <i>Haemophilus aegyptius</i>	5' G G* C C 3' 3' C C* G G 5'
Hha I	المستدمية حالة الدم <i>Haemophilus haemolyticus</i>	5' G C G* C 3' 3' C* G C G 5'



وعندما يُقرأ التسلسل  $3' \Rightarrow 5'$ ، فالقراءة تكون نُزلاً (أي مع التيار downstream). وعندما يُقرأ التسلسل  $5' \leftarrow 3'$ ، فالقراءة تكون صُعداً (أي ضد التيار upstream). كما تُقرأ  $5'$  خمسة رئيسة، و  $3'$  ثلاثة رئيسة. وتجدر الإشارة إلى أن هذين الاتجاهين يميزان حلزون DNA (يُرجع إلى الشكل 5.1). وتعرف هذه الظاهرة (التي هي ليست نادرة بالطبيعة) بتضاد التوازي antiparallel.

### 3. 2. 2. تقنيات السلسلة

هنالك إذاً تقنيتان رئيستان للسلسلة ولتعرف الجينات. فبعد أن تتم عمليات الشطر لخيطات DNA النقية بأحد إنزيمات التقييد (غالباً ما تستعمل إنزيمات تقييد تتعرف مواقعها الفعالة ستة أسس)، يتم في التقنية الأولى (وتعرف بالسلسلة جزئية العشوائية، أو السلسلة نسيلة فنسيلة clone by clone sequencing، واعتمدها "مشروع الجينوم البشري" الحكومي)، يتم إذاً اغتراس (تنسيل) قطعة (شذفة) محددة من ألياف صبغي بشري بأحد صبغيات الخميرة الجعوية الستة [كان أول جينوم من حقيقيات النوى تمت سلسلته في آذار (مارس) 1996 هو جينوم هذه الخميرة]. يتشكل عندئذ صبغي هجين، يعرف بالصبغي الصناعي الخمائري yeast artificial chromosome (YAC). إن الغاية من هذه الخطوة - والخطوات التالية - الحصول على عدد كبير من الشذفة المغترسة (المنسلة) في خلال فترة قصيرة، ذلك أن خلية الخميرة - كالجراثيم - تنقسم بسرعة كبيرة نسبياً (مرة واحدة كل ثلاثين دقيقة تقريباً؛ أي إن الخلية الواحدة تصبح  $2^{24}$  خلية كل 12 ساعة). وتتألف القطعة المنسلة عادة من 1 000 كيلو أساس تقريباً. ويتم في الخطوة الثانية تنسيل، قطعة أصغر (قاربة 150 كيلو أساس) من الجزء البشري للصبغي الصناعي الخمائري في صبغي الجراثيم. فنحصل من جديد على صبغي هجين، هو الصبغي الصناعي البكتيري bacterial artificial chromosome (BAC). وتستمر عملية التنسيل بشذف أصغر فأصغر في الكوزميد cosmid (هجين من العاثية phage لا مدا والبلزميد plasmid؛ يتسع كحامل تنسيلي لشذفة من DNA طولها 45 كيلو أساس)؛ ثم في البلزميد، وأخيراً في العاثية M13، حيث يصبح حجم الشذفة المنسلة 1 كيلو أساس. هذا، ويلخص الجدول 3.3 مراحل هذه الطريقة جزئية العشوائية، أو تقنية نسيلة فنسيلة، التي اعتمدها المشروع الحكومي.

الجدول 3.3 مكتبات تنسيلية لوضع خرائط الجينوم البشري، ولسلسلتها<sup>25</sup> بتقنية نسيلة فنسيلة، أو السلسلة جزئية العشوائية

الحامل	حجم غرزة DNA البشري (كيلو أساس)	عدد النسائل المطلوبة لتغطية كامل الجينوم، وحجم النسيلة
الصبغي الصناعي الخمائري (YAC)	2000 - 100	3000 (1000 كيلو أساس)
الصبغي الصناعي البكتيري (BAC)	350 - 80	20 000 (150 كيلو أساس)
الكوزميد	30 - 45	75 000 (40 كيلو أساس)
البلزميد	3 - 10	600 000 (5 كيلو أساس)
العاثية M13	1	300 000 (1 كيلو أساس)



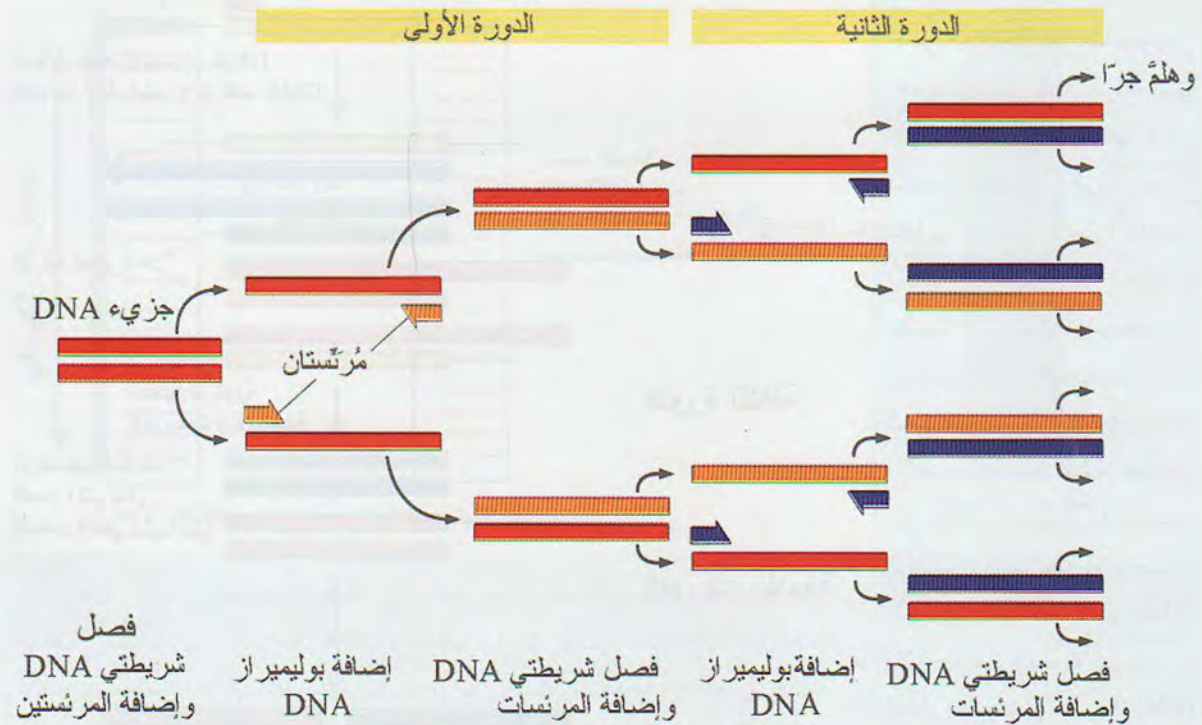
تضخم آخر شدة منسلة (1 كيلو أساس) مليارات المرات في خلال 3 ساعات بواسطة التفاعل السلسلي للبوليميراز polymerase chain reaction (PCR) (الشكل 2.3) (للاطلاع على هذه التقنية، انظر المرجع 4، ص. 374-368).



الشكل 2.3. القسم A. صورة بالمجهر المتألق fluorescent للصيغة الضعفانية (46 صبغياً) لصبغيات الإنسان. لقد اتخذت الصبغيات هذه الأشكال الواضحة بسبب تلونها نوعياً بأصبغة نوعية متألفة. يرث الفرد مجموعة فردانية (أي 22 صبغياً جسدياً وصبغي جنسي X من الأم، و 22 صبغياً جسدياً من الأب، وإما صبغي جنسي X في حالة ←



← الأنثى، أو صبغي Y في حالة الذكر). يتألف الصبغي الواحد، الذي هو جزيء واحد هائل في ضخامته من DNA وخمسة أنواع رئيسة من البروتينات الهستونية؛ أي H1 و H2A و H2B و H3 و H4، وكمية ضئيلة جداً من هستون ثانوي هو الهستون H5. ويتألف كروماتين الصبغي من نوعين من الكروماتين (يُرجع إلى الشكل A.1.1 و B)، هما الكروماتين الحقيقي *euchromatine* والكروماتين الغيري *hetero chromatine*، غير مبينين في الشكل. ويتصف الكروماتين الحقيقي بكثافته الخفيفة؛ أي بكونه منتشرًا، وبفاعليته الانتساخية العالية، وبقلة التسلسلات شديدة التكرارية، وبندرة البروتينات الهستونية وكثرة البروتينات اللاهستونية، وأخيراً بالتركيب المبكر لمادة DNA؛ أي في النصف الأول من طور التركيب (S) للدورة الخلوية. أمَّا الكروماتين الغيري، فيتصف بتكثفه في الطور البيئي؛ أي خارج طور انقسام الخلية (M)، وبتركيب DNA المتأخر، وبعدم فاعليته الانتساخية، وبكثرة التسلسلات شديدة التكرارية. لاحظ وجود خلية لمفاوية في الأعلى واليسار. توجد في القسم العلوي الصبغيات في الطور الانقسام المتساوي *metaphase*، ينظر إليها من الأعلى وهي متوضعة على الصفيحة الاستوائية لمغزل لمفاوية في الطور M. لاحظ في القسم السفلي من الشكل كيف أن الصبغي 22 أطول من الصبغي 21 (يُرجع إلى الشكل A.1.1 و B). إن القصر الشديد للصبغي 21 هو السبب الرئيس في تخلفه في العروس الأنثوي في أثناء نضج البويض. يفضل طريقه ولا تهاجر نسخة منه إلى الجسم القطبي الأول أو الثاني، فتتشكل بيضة ناضجة بنسختين من هذا الصبغي، وجسم قطبي خلو منه. وعندما يتم الإخصاب، تتشكل بيضة مخصبة، ومن ثم جنين، تحوي خلاياه ثلاث نسخ من الصبغي 21. وهذا هوثلث الصبغي 21 *trisomy* المسؤول عن متلازمة "داون" *Down*، أو المغولية *mongolism*. وتنشأ متلازمة "داون" عادة نتيجة إخصاب خلايا بيضية هرمة (أنواع الحمل المتأخر من عمر المرأة). [الشكل عن المرجع 3، ص. 164].



الشكل 3. 2. القسم B. مخطط ترسمي للتفاعل السلسلي للبوليميراز (PCR) *polymerase chain reaction*. لقد تمّ تطوير هذا التفاعل منذ اكتشافه في عام 1983 من قبل "كيري موليس" *Kary Mullis* لتُنجز دورة التضخيم الواحدة منه بأقل من ثلاثين ثانية؛ أي يمكن في خلال ثلاث ساعات تضخيم شدة DNA مقدار  $2^{360}$  مرة (أي إلى مليارات مليارات مليارات النسخ). انظر، من أجل التفاصيل - وهي مهمة جداً - المرجع 4، ص. 368 - 373. [عن المرجع 3، ص. 175].



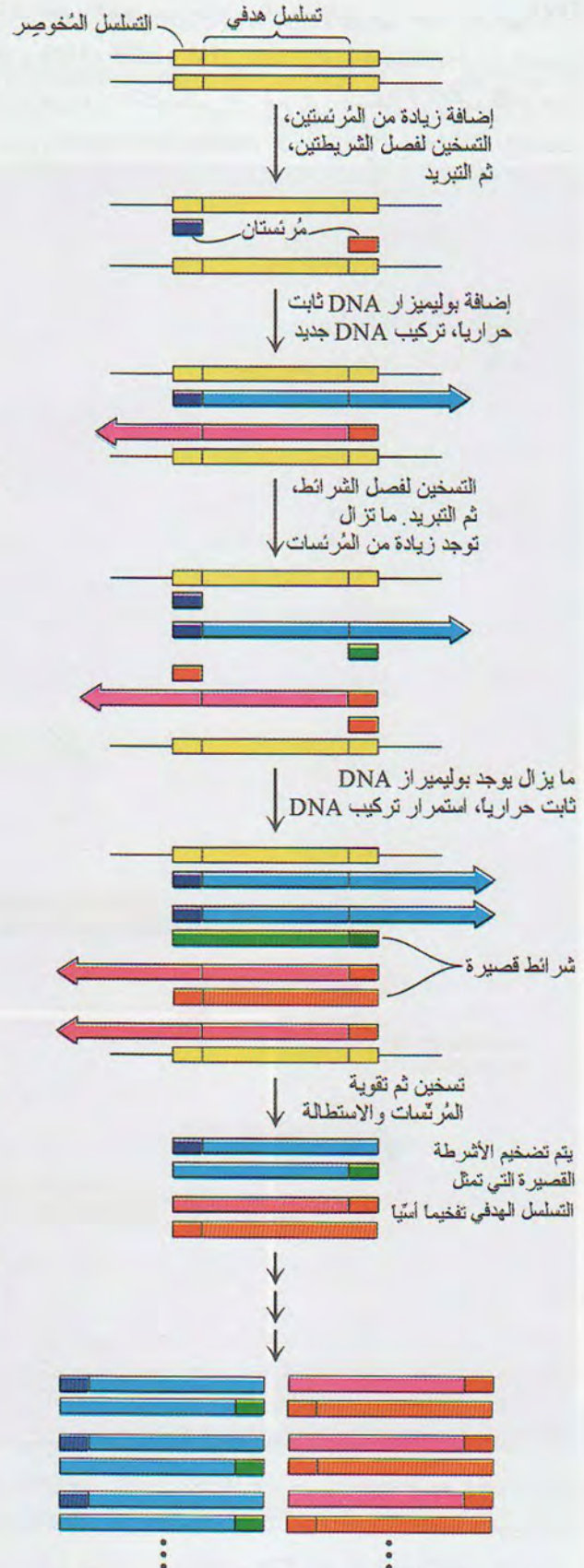
## بدء الدورة الأولى

الشكل 3. 2. القسم C. مخطط ترسمي أكثر تفصيلاً للتفاعل السلسلي للبولىميراز. تشتمل كل دورة من دورات التضخيم على تسخين شذفة معينة من DNA، يرغب في تضخيمها عدداً هائلاً من المرات، حتى الدرجة 90 سيلسيوس (مئوية)، فتسبب الطاقة الحرارية تحطم الروابط الهيدروجينية بين أساسى الأدينين والتيمين (رابطتان) وبين أساسى الغوانين والسيتوزين (ثلاث روابط) في حلزون DNA مزدوج الشريطة. تعرف كل شريطة بالدالة template. لدى تبريد الجملة حتى الدرجة 40 سيلسيوس تقريباً، ولوجود مرئستين Primers (كل منهما عبارة عن تسلسل قصير - قرابة عشرة نكليوتيدات - يتم أحدهما بالتشافع النهاية 5' - خمسة رئيسة - لإحدى الشريطتين؛ ويتم الآخر النهاية 3' - ثلاثة رئيسة - للشريطة الأخرى)، فإن الشريطتين توسمان حتماً للتسخين (التكرار)، شريطة أن يحتوي الوسط على النكليوتيدات الأربعة منزوعة الأكسجين، وعلى إنزيم بوليميراز DNA الثابت في الدرجات المرتفعة من الحرارة. يُستخلص هذا الإنزيم من جرثوم أليف الحرارة termophile،

## بدء الدورة الثانية

## الدورة الثالثة

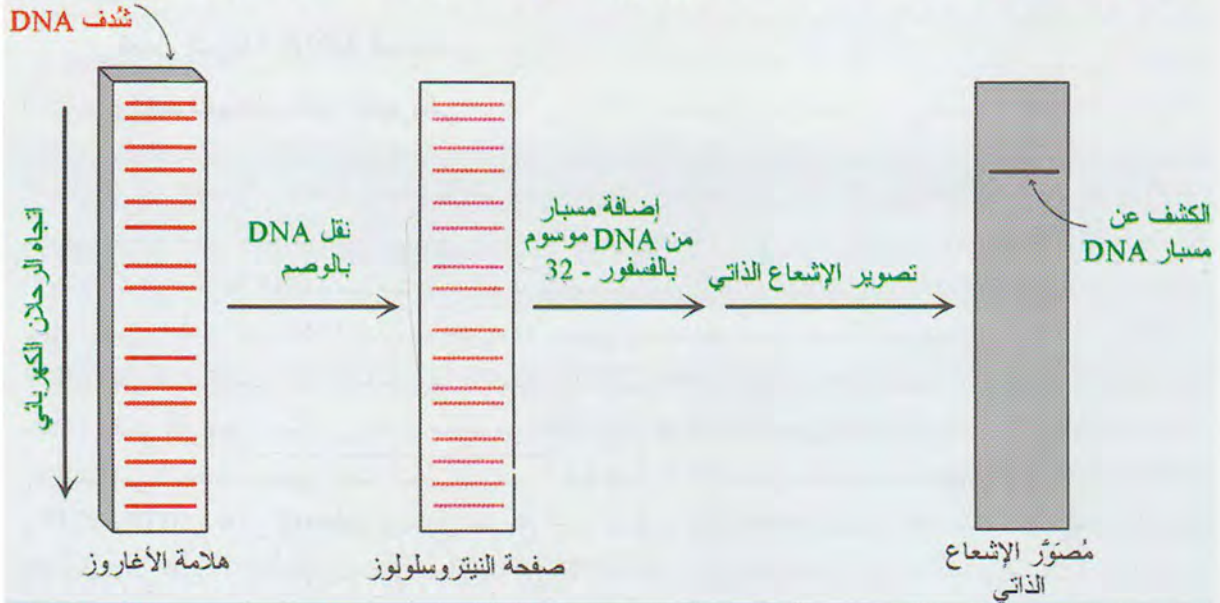
## الدورات اللاحقة





← يستوطن ينابيع حارة جداً، تصل درجة حرارتها أحياناً إلى أكثر من 130 سيلسيوس. إن اسم الجرثوم النوعي الذي يستخلص منه الإنزيم هو ترميس (أو ترموفيليس) أكواتيكيكس *Thermus (Thermophilis) aquaticus*. يتم عندئذ تركيب شريطين كل واحدة منهما متممة للداالة، وذلك بدءاً من كل مرثسة من المرثستين. نحصل في نهاية الدورة الأولى، التي تشتمل على عمليتي تسخين وتبريد، على نسختين من شدة DNA الهدفية (أي على أربع شرائط). يكرر التسخين والتبريد (يستغرق ذلك قرابة 30 ثانية)، فنحصل على أربع شدة هدفية (أي ثمانية شرائط)، ثم ثمانية شدة (16 شريطة) في نهاية الدورة الثالثة، وهلمَّ جرَّاً؛ أي إن تضخيم التنسخ يأخذ شكل سلسلة أُسيَّة (هندسية)؛ كإنقسام البيضة المخضبة ومن ثم خلايا الجنين: 2، 4، 8، 16، 32، حتى 2<sup>n</sup>. ويتم تفاعل التنسخ في جملة محكمة الإغلاق - منعاً للتلوث - تحوي مرة واحدة الدالتين والمرثستين وإنزيم بوليميراز DNA والنكليوتيدات الأربعة منزوعة الأكسجين؛ لبنات بناء DNA. وتماثل تفاعلات تضخيم التنسخ نصف دائرة تتم مضاعفة قطرها دورة فدورة إلى ما لا نهاية. [عن المرجع 13، ص. 150].

تفصل الشدة قصيرة الطول (1 000 شفع أو زوج من الأسس تقريباً) بالرحلان الكهربائي، ثم يعين تسلسل الأسس في كل شدة بإحدى التقنيات الأكثر سرعة [إما بوسم كل أساس من الأسس الأربعة بصباغ نوعي؛ يتألق بأشعة الليزر بلون محدد، أو باستعمال الفسفور - 32P المشع لوسم النكليوتيدات الطرفية، أو بوساطة الرحلان الكهربائي الشعري (الشكل 3.3)، أو بالمقياس الطيفي 26-30].

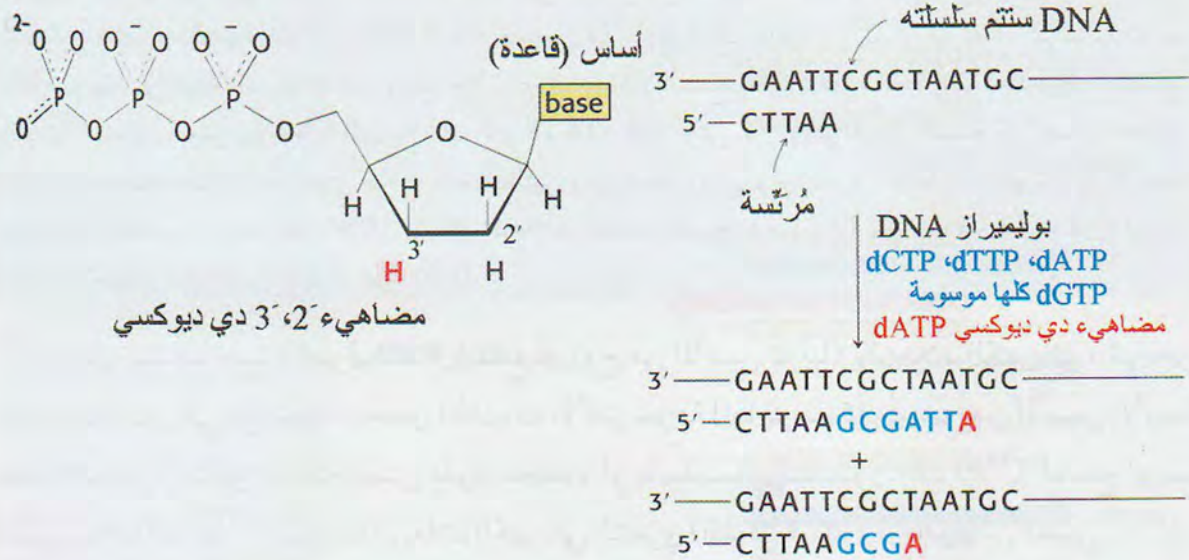


الشكل 3.3. القسم A. مخطط ترسمي لتقنية عزل تسلسل محدّد (جين مثلاً) من DNA باستعمال تبصيم "ساووزن" southern (من "إدوين ساووزن" Edwin Southern). يمكن تعرف شدة من DNA تحتوي على تسلسل محدّد بعزل مزيج من الشدة - نتج عن تقطيع أو حلمهة قطعة من صبغي ما بأحد إنزيمات التقييد - بوساطة الرحلان الكهربائي، ثم نقل هذه الشدة من هلامية الرحلان الكهربائي (عادة هلامية عديد الأكريلاميد polyacrylamide gel (PAG)، أو الأغاروز - مكوثر الغالاكتوز -، أو مزيج من كليهما بوساطة الضغط على صفيحة النتروسلولوز. تنتقل عصائب الرحلان الكهربائي كما هي، وفي مواقعها تماماً. فنقول إنها بُصِّمت أو حدث تبصيم blotting لها. تهجن الشدة بمسبار تسلسلاته متممة بالتشافع للتسلسل الهدف وموسومة بالفسفور - 32P المشع. تطبق على صفيحة النتروسلولوز طريقة التصوير الإشعاعي الذاتي autoradiography (انظر، من أجل وصف موجز لهذه الطريقة،





← المرجع 4، الحاشية 1.11، ص. 47)، فيظهر عندئذ التسلسل الهدف على شكل عصابة سوداء نتيجة إرجاع ذرات الفضة لتترات الفضة بالتصوير الإشعاعي الذاتي إلى فضة معدنية سوداء اللون. [عن المرجع 13، ص. 146].



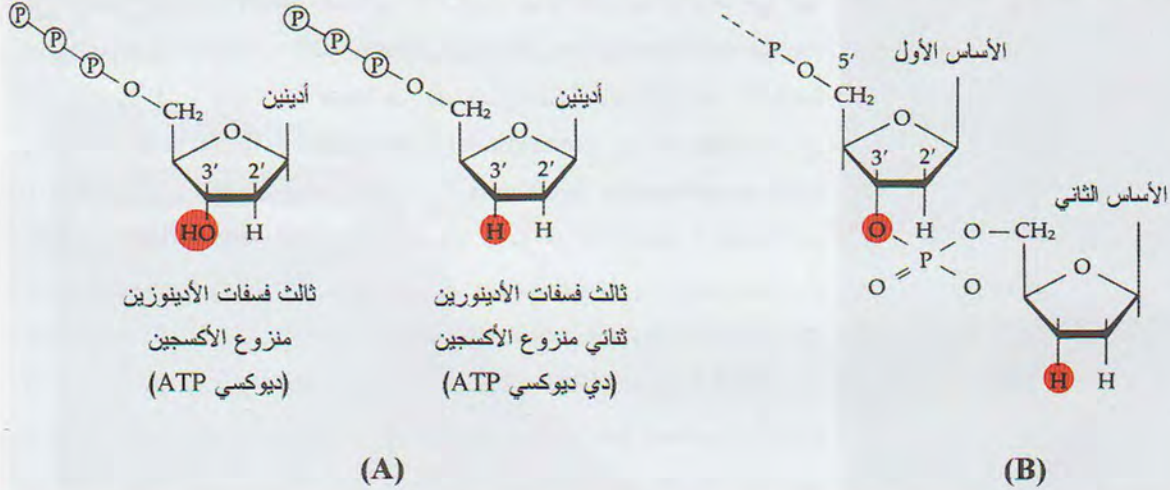
### فصل أشرطة DNA الجديدة،

### وإخضاعها للرحلان الكهربائي

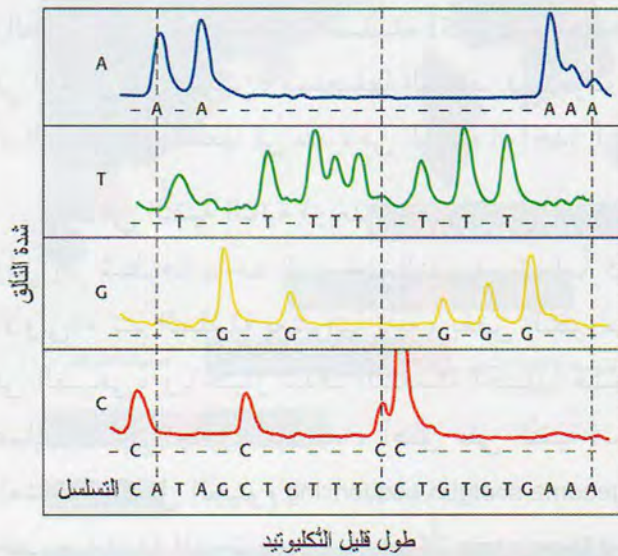
الشكل 3.3. القسم B. مخطط ترسمي ل استراتيجية الطريقة المستعملة في إنهاء تنامي (استطالة) تسلسل ما من DNA يجري تركيبه بإضافة نكليوتيد مضاهي ثنائي منزوع الأكسجين dideoxy إلى جملة التركيب. وتعرف هذه التقنية واسعة الاستعمال في سلسلة DNA باسم مبتكرها "فردريك سانكر" (1918 - 1980) Frederick Sanger الذي حاز على جائزة نوبل مرتين: الأولى عام 1958 لدراسته جزيء الأنسولين واستنباطه تقنية سلسلة البروتينات، والثانية عام 1980 لابتكاره طريقة النكليوتيدات ثنائية منزوعة الأكسجين لسلسلة DNA. تُنشأ في هذه الطريقة أربع جمل (أربعة أنابيب مثلاً)، يحوي كل منها مزيجاً من تسلسل محدد من DNA يعمل كدالة، كما يحوي مرئسة يتم تسلسلها بالتشافع النهاية 3' للتسلسل الهدف، ويحوي أيضاً النكليوتيدات الأربعة منزوعة الأكسجين؛ لبنات بناء DNA (أي: dATP و dTTP و dCTP و dGTP، من deoxy)، ويحوي المزيج أخيراً إنزيم بوليميراز DNA رقم 1. إذا سخنا الجمل حتى الدرجة 40 سيلسيوس تقريباً، يبدأ الإنزيم بتركيب شريطة من DNA بدءاً من المرئسة، مستخدماً الدالة كموجه للتركيب التتامي التشافعي. فإذا أضفنا إلى كل جملة من هذه الجمل الأربع مضاهياً واحداً لنكليوتيد ثنائي منزوع الأكسجين؛ أي إذا أضفنا للجملة الأولى مضاهياً ثنائي منزوع الأكسجين للأدينين ورمزه ddATP (حرف d الأول من di؛ أي ثنائي، وحرف d الثاني من deoxy؛ أي منزوع الأكسجين مرتين. في الشكل أضفنا فقط ddATP)، وللجملة الثانية مضاهياً ثنائي منزوع الأكسجين للثيمين؛ أي ddTTP. وللجملة الثالثة مضاهياً ثنائي منزوع الأكسجين للسيتوزين؛ أي ddCTP. وللجملة الرابعة مضاهياً ثنائي منزوع الأكسجين للغوانين؛ أي ddGTP. فإن تفاعل التركيب - استطالة المرئسة - سيتوقف بمجرد أن يتجبل المضاهي في السلسلة لعدم احتواء جزيء الريبوز منزوع الأكسجين في كربونه الثالث C3 على جذر الهيدركسيل (-OH) بل يحتوي على هدرجين H فقط لأن (-OH) أرجع إلى -H، فلا تتمكن زمرة الفسفات من الارتباط بالكربون الثالث بالرابطة ثنائية الإستر، فيتوقف (ينتهي) تفاعل التركيب (تفاعل استطالة المرئسة).



← وعلى اعتبار أن توقف تفاعل التركيب يكون احتمالياً في ما يتعلق بموقع التوقف (الانتهاء)؛ أي عشوائياً، فإننا سنعثر على نكليوتيد إنهاء بعد النكليوتيد الأول الذي يلي المرئسة، فالثاني، فالثالث، فالرابع، وهلمّ جراً. لقد تمّ في هذا الشكل - بهدف التبسيط - إضافة ddATP إلى إحدى الجمل فقط، فتوقف التفاعل عند A (الأدينين، الأحمر) بعد أن تمت استطالة المرئسة بمقدار ستة وثلاثة نكليوتيدات (الأخضر). [عن المرجع 13، ص. 147].



الشكل 3.3. القسم C. مخطط ترسمي مقارن لصيغتي كل من ثالث فسفات الأدينوزين - 2' - منزوعة الأكسجين، ولثالث فسفات الأدينوزين - 2' و 3' - ثنائي منزوعة الأكسجين (A). إن الريبوز ثنائي منزوع الأكسجين في الكربونين 2' و 3' لا يستطيع الارتباط بزمرة الفسفات  $PO_4^{3-}$  في الكربون 3'، ومن ثم لا يستطيع تشكيل رابطة ثنائية الإستر فسفافية (لإحتوائه - بسبب الإرجاع - على H-، وليس على OH-)، فينتهي عندئذ تركيب DNA، وتتوقف استطالة التسلسل (يتوقف التكوثر أو تتوقف البلمرة). (B) لقد لونت ذرات الهيدروجين والهيدروكسيل والأكسجين للكربون الثالث C3 بالأحمر لزيادة الإيضاح. [عن Gilbert, S. F. "Developmental Biology P. 59. Sinauer Associates Inc. Publishers, Sunderland, Massachusttes (1994)].



الشكل 3.3. القسم D. مخطط ترسمي لتعرف تسلسلات (شدف) من قليلات النكليوتيد بالتألق fluorescent، تمّ إنتاجها بطريقة النكليوتيدات المضاهئة ثنائية منزوعة الأكسجين dideoxy (طريقة "سانكر"). لقد تمّ ترئيس primed كل سلسلة من السلاسل الأربع بميسم tag يتألق بألوان مختلفة في أطوال مختلفة للموجات الضوئية، فمثلاً اللون الأزرق للأدينين. لقد تمّ تعرف التسلسل الهدف (الأسفل) بقياس تألقات الألوان الأربعة (الأزرق للأدينين، والأخضر للثيمين، والأصفر للغوانين، والأحمر للستوزين) بتعريض هلامة الرحلان الكهربائي لأربع موجات ضوئية ذوات أطوال مختلفة. [عن المرجع 13، ص. 147].





الشكل 3.3. القسم E. يتم في الرحلان الكهربائي الشعري فصل عدد كبير من النكليوتيدات بعضها عن بعض، ويكون ميز resolution الطريقة على درجة من الجودة بحيث تنفصل آلاف النكليوتيدات كل على حدة. يتم في هذه التقنية تلوين الهلامية دفعة واحدة بأربعة ملونات مختلفة، كل لون منها نوعي لأساس من الأسس الأربعة. وتتمثل الخاصة الأساسية لهذه الأصبغة الأربعة في أنها تتألق بتعريضها لحزمة من الليزر laser بالألوان الأربعة المختلفة الخاصة بها. [إن التعبير ليزر (أو لآزر) laser هو اختصار للكلمات التالية: light (l) و amplification (a) و stimulated (s) و emission (e) و radiation (r)؛ أي "تضخيم الضوء بتنبية إصدار الإشعاع" Light amplification, by stimulated emission of radiation. إن هذه التقنية تجعل طريقة "سانكر" كفاءاً أربع مرات أكثر من الطريقة المعيارية العادية. فعوضاً عن تلوين أربعة مجازات lanes هلامية بأربع مجموعات مستقلة من التفاعلات التلوينية المختلفة، كل تفاعل منها يلون مجازاً هلامياً مستقلاً (يرجع إلى الشكل السابق D.3.3)، فإن ترميز (تكويد) الألوان يتيح تلوين الأسس كلها دفعة واحدة وبمجموعة أحادية من تفاعلات التلوين. إن الشكل E.3.3 هو صورة لجزء من هلامية تُقرأ منها مباشرة تسلسلات DNA أساس فأساس، أنتجتها ماكينة مؤتمتة للسلسلة. يمثل كل لون من الألوان الأربعة أساساً من الأسس الأربعة، لبنات بناء DNA. [عن المرجع 3، ص. 177].

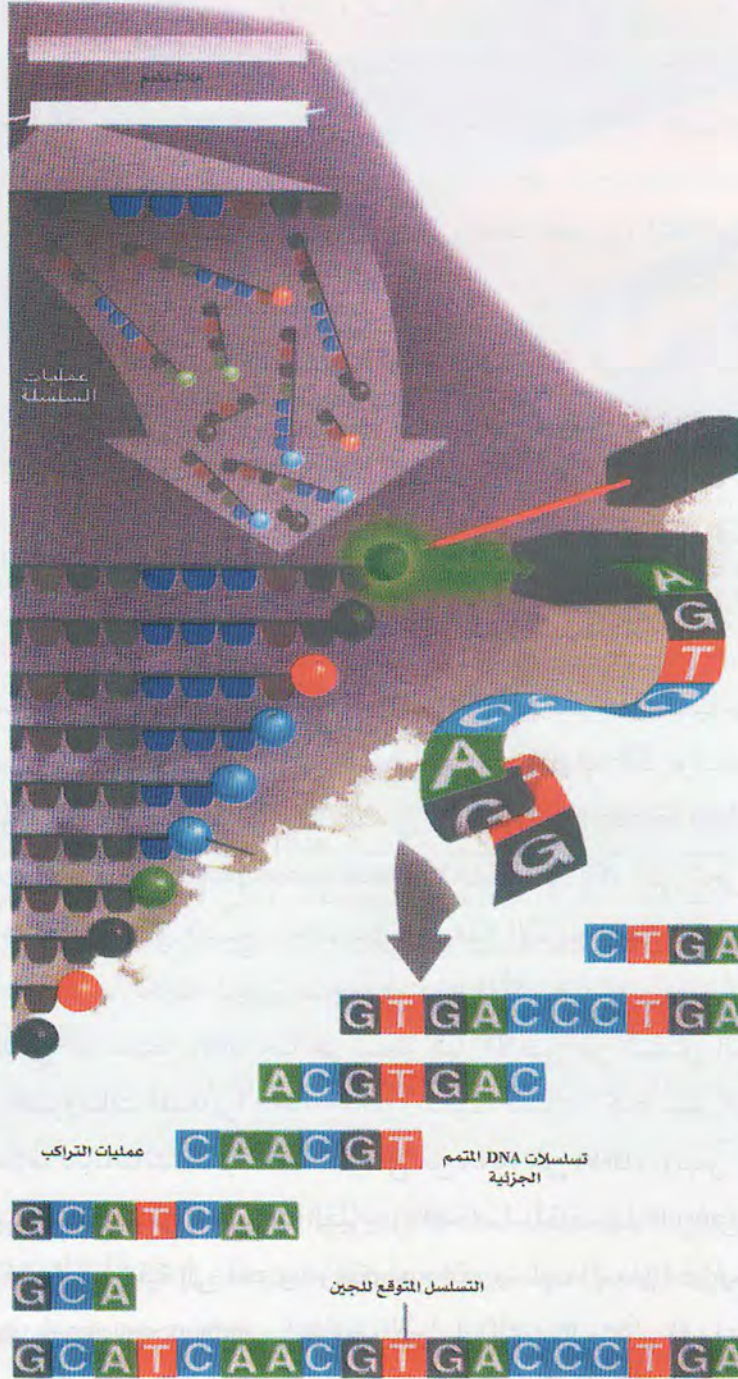
يتم بعدئذ تعرف تراتب الشداف بطريقة التراكب overlapping (الشكل 4.3). وتجدر الإشارة إلى أنه يمكن الاستفادة في تقنيات السلسلة من وجود تسلسلات قصيرة تكرارية واسمة، تعرف بمواقع التسلسلات الميسومة (STS) sequence-tagged sites؛ تستعمل لتعرف الأماكن والنقاط التي تتناولها عملية السلسلة (كالقوى والمحطات التي توجد في الطريق بين مدينتين؛ يستعملها المسافر في تعرف موقعه النسبي، أو المسافة التي قطعها في سفره من المدينة الواحدة إلى الأخرى).

وتتم في التقنية الثانية (وبعد الحصول على خييطات DNA النقية، وفي إثر شطرها بأحد إنزيمات التقييد، تماماً كما في التقنية الأولى)؛ تتم السلسلة بعشوائية تامة، بغض النظر عن مكان الشدفة في الصبغي، وباختيار شدف السلسلة اختياراً عشوائياً، ويتجاوز عملية التنسيل تجاوزاً كلياً. لذا، أطلق على التقنية اسم السلسلة كلية

العشوائية لكامل الجينوم random whole - genome shotgun sequencing. وتقوم حواسيب عملاقة (بُنيت خصيصاً لهذا الغرض من قبل شركة Perkin Elmer Applied Biosystems) بالبحث عن التسلسلات المتراكبة في الشداف المختلفة وفقاً لطريقة التراكب التي عرضنا لها. وكما كنا أشرنا، فإن استنباط



التقنية الثانية وتطويرها، تم من قبل شركة "سيليرا"، ومؤسسها الباحث "كريغ فنتر" Craig Venter، بالتعاون مع شركة بيركن-ألمر أبلاید بيوسيستمس، التي بنت 230 مسلسلاً عملاقاً، وعدداً من الحواسيب الضخمة. إن شعار شركة سيليرا (التي سبق أن سلسلت جينومات عدد من بدائيات النوى) هو: "لا يمكن للاكتشاف أن ينتظر" Discovery can't wait، واتخذ الشعار شكل لفتين من حلزون DNA المزدوج بوضع عمودي، لقمة اللفة العلوية شكل رأس بشري، ولنهاية اللفة السفلية شكل طرفين سفليين بوضعة الركض.



الشكل 3. 4. مخطط ترسمي لتعرف النكليوتيدات الطرفية لكل شدة من شدة DNA بطريقة التراكب. [عن "هازلتاين"، "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 13، العدد 5، مايو (أيار)، ص. 35 (1997)].

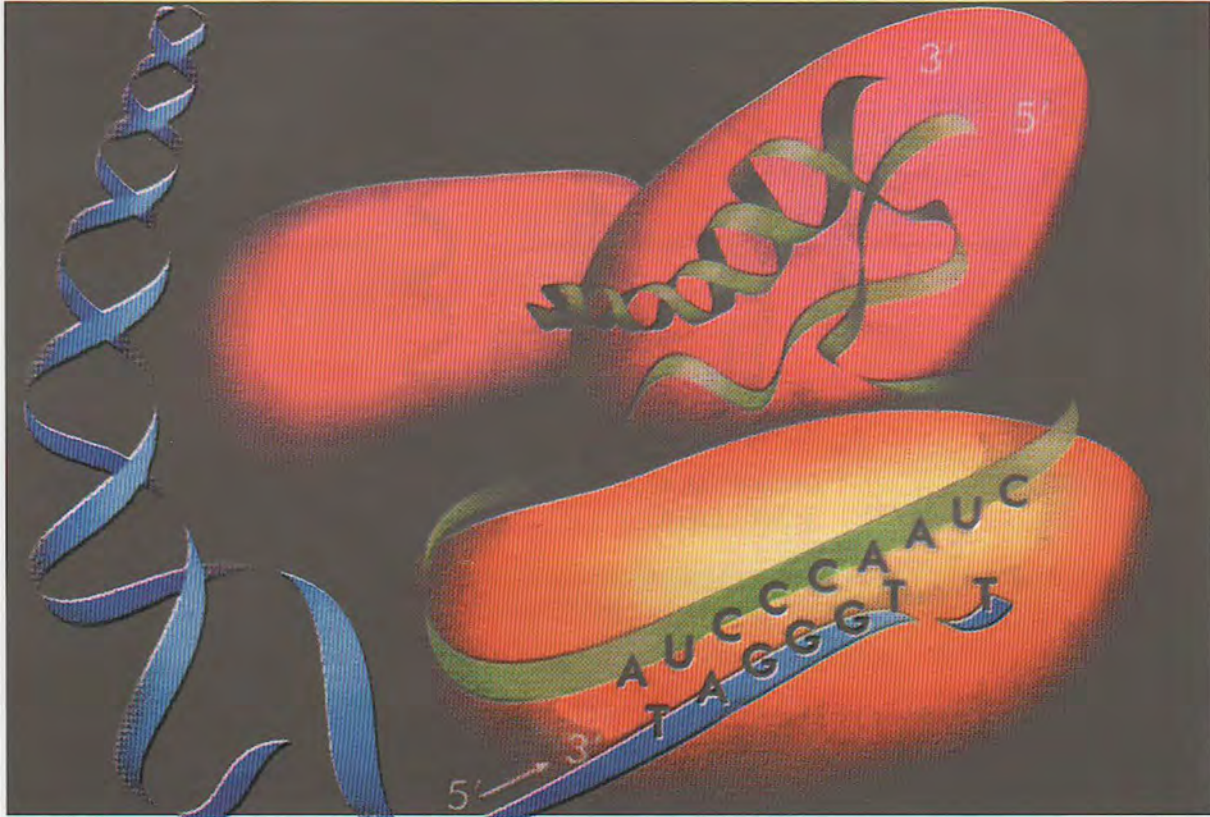


### 3. 2. 3. دقة السلسلة

يمكن القول، بصدد المقارنة بين التفتيتين، إن الأولى - كما يتضح من سرد معالمها الرئيسة - تتطلب وقتاً وجهداً كبيرين، بيد أنها أكثر دقة من الثانية<sup>31</sup>. ويفترض أن يقرأ الأساس الواحد عشر مرات (أي X10) كي تكون الوثوقية ذات درجة عالية من الدقة. وكان باحثو المشروع الحكومي يقرؤون الأساس الواحد ثماني مرات تقريباً، في حين أن قراءة باحثي شركة "سيليرا" لم تكن تتجاوز ثلاث مرات، أما الفرق المهم الآخر، فيتمثل في أن باحثي المشروع الحكومي، تقيّدوا تقيداً تاماً باتفاقية "برميودا" Bermuda، من حيث إدخال التسلسلات التي يحصلون عليها، وفي خلال 24 ساعة، في "بنك الجينات" GenBank، بحيث تكون متاحة مجاناً على موقع خاص في "الإنترنت" لجميع الباحثين في العالم. في حين أن "سيليرا"، وعلى الرغم من توقيعها على تلك الاتفاقية، كانت تسجل التسلسلات المهمة التي تحصل عليها ببراءات اختراع، لتتقاضى رسماً معيناً ممن يرغب في الاستفادة منها، وهكذا، فإن هذه الشركة أفادت من مشروع الجينوم الحكومي، دون أن يحدث العكس.

وأخيراً، لابد من الإشارة إلى مقارنة أخرى في السلسلة، تتعلق بالجينات التي يعرف نتائجها من الرسيل (mRNA) والبروتين. إذ يمكن عندئذ عزل هذا الرسيل بسهولة من الخلايا التي تحويه، ذلك أنه يختلف عن الحمضين الآخرين (الريبوزومي rRNA والناقل tRNA) بفرق مهم، يتمثل باحتوائه في النهاية 3` (ثلاثة رئيسة) بتسلسل (ذيل) من عديد الأدينيل poly A (نكليوتيد أحادي فسفات الأدينين يتكرر ما بين 150 و 250 مرة). وبسبب وجود هذا الذيل، يمكن عزل جزيء mRNA بتقنية الكروماتوغرافيا التآلفية affinity chromatography (انظر الصفحة 161، من كتاب "مقدمة في علم المناعة الجزيئي" للمؤلف، منشورات جامعة دمشق، 1993). يمكن عندئذ تعرف الثلاثيات الأولى التي تلي الذيل صُعداً (أي باتجاه 3` ← 5`)، لأنها ترمز الحموض الأمينية للنهاية الكربوكسيلية للبروتين الذي يرمزه هذا الرسيل. يُحوّل الرسيل عندئذ إلى DNA تنامي complementary DNA (cDNA) بإخضاع الرسيل إلى فعل إنزيم الانتساخ العكسي reverse transcriptase (الشكل 5.3)، التي تحول الرسيل إلى سلسلة من DNA، مثيلة تماماً للجين الذي انتسخ منه الرسيل. إن هذا الإنزيم يركب إذاً سلسلة من DNA (cDNA) متممة لسلسلة الرسيل، إنما يكون الريبوز مرجعاً (منزوع الأكسجين)، ويحل أساس التيمين محل أساس اليوراسيل (وبدهي أن تسلسل DNA هذا هو نسخة طبق الأصل عن تسلسل الجين). لقد عزل هذا الإنزيم لأول مرة من الفيروسات المغايرة retroviruses [سميت كذلك - كما سبق أن عرضنا - لأن المعلومات الوراثية - وخلافاً للكائنات الحية كافة - تنتقل من RNA إلى DNA، وليس من DNA إلى RNA. إن RNA في هذه الفيروسات، يرمز بروتينات الفيروس الخاصة بقفيصتها capsid (محفظتها)، والبروتينات الضرورية لانتقالها من خلية إلى أخرى. ونذكر من الفيروسات المغايرة فيروس عوز المناعة البشري (HIV) human immunodeficiency virus من النمط الأول I والثاني II مثلاً، وفيروس النزلة الوافدة (الإنفلونزا). كما أن فيروس فسيفساء التبغ tobacco mosaic virus الذي يصيب أوراق التبغ، فيشكل بقعاً بنية اللون، له جينوم

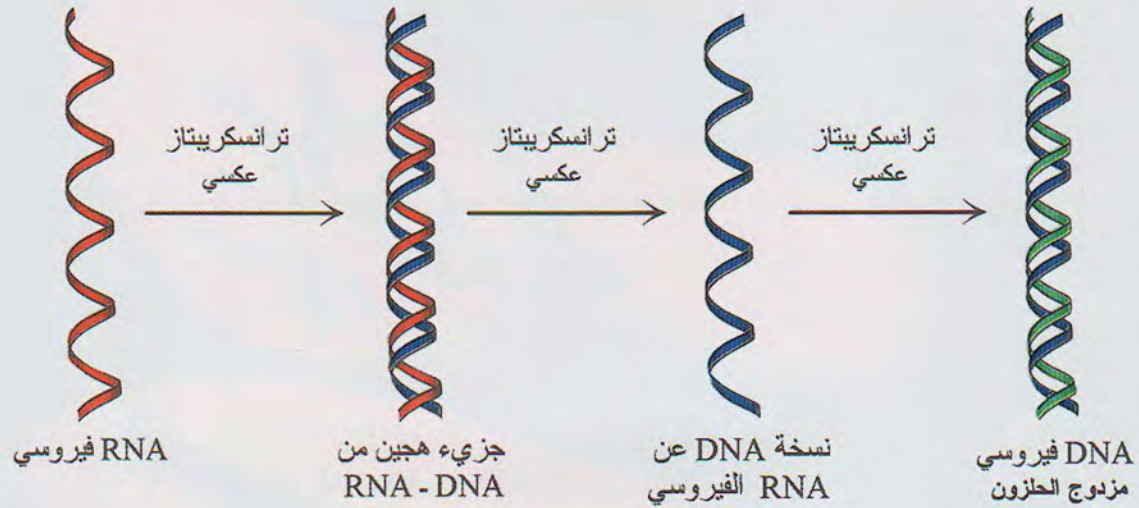




الشكل 3. 5. القسم A. مخطط ترسمي يبسط بنية إنزيم الترنسكريبتاز العكسي (الانتساخ العكسي reverse transcriptase) ضمن معقد إنزيم التيلوميراز. إن إنزيم الترنسكريبتاز العكسي ينتسخ - بعكس إنزيم بوليميراز RNA - من RNA جزيئاً متمماً من DNA، ويُرجع الريبوز بواسطة إنزيم الريبونكليوتيد ريدكتاز إلى ريبوز منزوع الأكسجين، كما يحل التيمين في الجزيء المنتسخ محل السيتوزين في RNA. أما إنزيم التيلوميراز فتغلق في نهاية كل انقسام خلوي طرفي الصبغي الواحد بتسلسلات تكرارية من DNA (انظر الشكل 18.4، الفقرة 9.4). ويتألف إنزيم التيلوميراز من ثلاث وحدات، إحداها (السفلية الكبيرة والبرتقالية في الشكل) هي إنزيم الترنسكريبتاز العكسي، يرتبط بها تسلسل قصير من RNA، يتألف من تسعة نكليوتيدات، هي (في الإنزيم الممثل هنا): AUCCCAAUC. يقوم إنزيم الترنسكريبتاز العكسي بتركيب تسلسلات من DNA، مستعملاً تسلسل RNA كدالة. ففي نهاية كل انقسام خلوي يفقد كل طرف من طرفي الصبغي (انظر الفقرة 9.4) عدداً من النكليوتيدات. ولكي لا تبقى نهاية الصبغي مشرشرة ودبقة (الأمر الذي يتسبب بالتصاق نهايات الصبغيات بعضها ببعض، ومن ثم تكتلها وموت الخلية)، تسارع التيلوميراز - بواسطة إنزيم الترنسكريبتاز العكسي - إلى تركيب هذه التسلسلات التكرارية من DNA، ومن ثم إغلاق نهايتي الصبغي الواحد. [عن (De Lange, T. La Recherche 322, 58 - 60, P. 59 (1999)]. وتجدر الإشارة إلى أن إنزيم الترنسكريبتاز العكسي اكتشف لأول مرة في الفيروسات المغايرة retroviruses. فالتيلوميراز هو ترنسسكريبتاز عكسي متخصص، يحمل بنفسه دالته الخاصة به.

من RNA]. وتعرف التسلسلات الأولى في النهاية 3' لسلسلة c DNA (أي الجين)، التي تلي في جزيء RNA ذيل عديد الأدنيل بمياسم التسلسلات المعبر عنها (EST) expressed sequence tags<sup>32-33</sup>. يمكن إذاً تعرف تسلسل جين معين بواسطة هذه المياسم. كما يمكن - بطبيعة الحال - الإفادة من هذه المياسم في تقنيتي السلسلة جزيئية العشوائية والسلسلة كلية العشوائية.

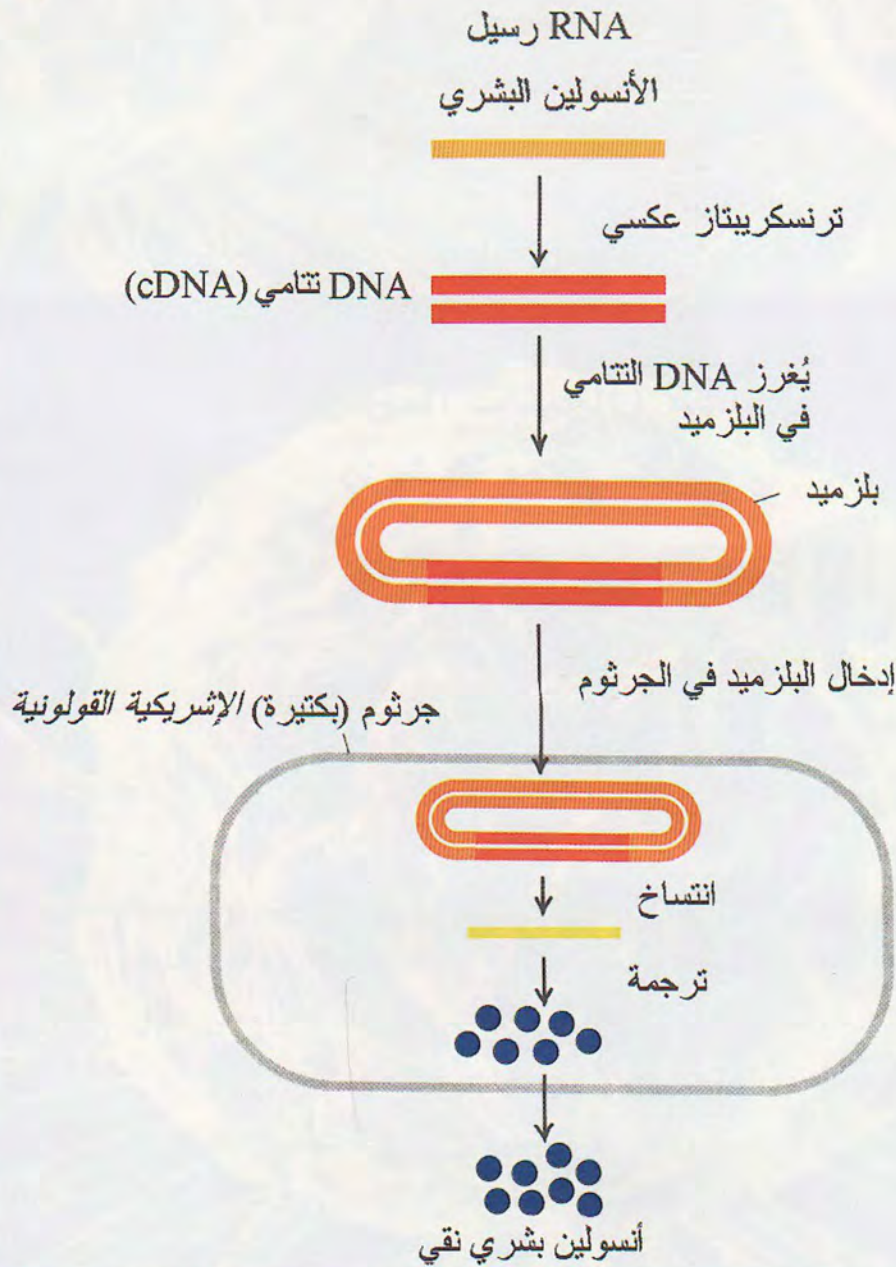




الشكل 3. 5. القسم B. مخطط ترسمي يوضح آلية الانتساخ العكسي الجزيء DNA بدءاً من جزيء RNA في الفيروسات المغايرة. يبين الشكل كيف أن المعلومات تجري - بعكس المعتاد - من RNA إلى DNA. إن جينوم الفيروس المغاير (كفيروس الإيدز مثلاً) يُحوّل إلى DNA بواسطة إنزيم الترانسكربتاز العكسي، الذي يأتي به الفيروس نفسه إلى داخل الخلية المخموجة. ويحفّز إنزيم الترانسكربتاز العكسي تركيب شريطة متممة من DNA لشريطة RNA الفيروسي، كما يحفّز في خطوة لاحقة تدرك شريطة RNA التي عملت كدالة، ويحفّز أخيراً تركيب الشريطة المتممة لشريطة DNA، فيتشكل عندئذ جزيء مزدوج الشريطة حلزوني البنية من DNA الفيروسي. [عن المرجع 13، ص. 128].

وتجدر الإشارة إلى أن كلفة سلسلة الجينوم الشخصي لفرد من الأفراد تبلغ حالياً ما يزيد على مئة ألف دولار أمريكي. ولكن بالنظر إلى الأهمية القصوى في ما يتعلق بصحة الفرد لإجراء هذا "التحليل"، فإن الباحثين يطمحون حالياً إلى استنباط جيل تالٍ من تقنيات السلسلة؛ يقوم على أساس تقانات غاية في الدقة؛ وتشتمل على تصغير الأحياز، وتقليل كميات الكواشف (الكيميائيات) إلى الحد الأدنى (بضعة فمتولترات - يساوي الفمتولتر femtoliter جزءاً من مليون مليار جزء من اللتر؛ أي  $1 \times 10^{-15}$  لتر). وتعرف هذه التقانات النانوية nanotechnologies (من نانو nano وتساوي  $1 \times 10^{-9}$ ؛ أي جزء من مليار جزء من الوحدة القياسية، أي نانولتر، أو نانوغرام، أو نانومتر... وهلم جرا). فتهدد عندئذ كلفة سلسلة جينوم شخص ما إلى عشرة آلاف دولار فقط. فيصبح باستطاعة عدد كبير من المقتدرين أن يجروا هذا التحليل؛ أي سلسلة جينوماتهم؛ كما يجرون تحليل سكر الدم مثلاً. وبذلك يمكن "قراءة" مستقبلهم الصحي، وتعرّف الكثير من الجينات المرضية، ومدى تأهب المرء للإصابة بمرض من الأمراض، وتقدير زمن احتمال الإصابة، فيتدبر عندئذ أمرها: معالجة أو دواء أو غذاء أو بيئة. إنه الجينوم الشخصي لمن يرغب ويستطيع. [انظر 54 - 46 (1)، 294 Church, G. M. Sci, Am. (January 2006)]. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم"، الكويت،

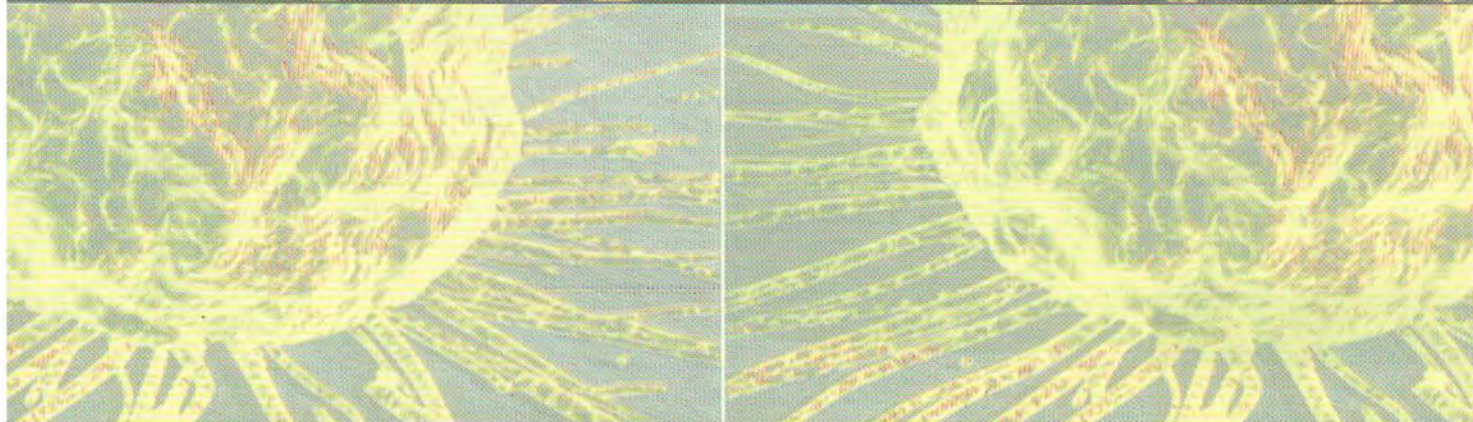
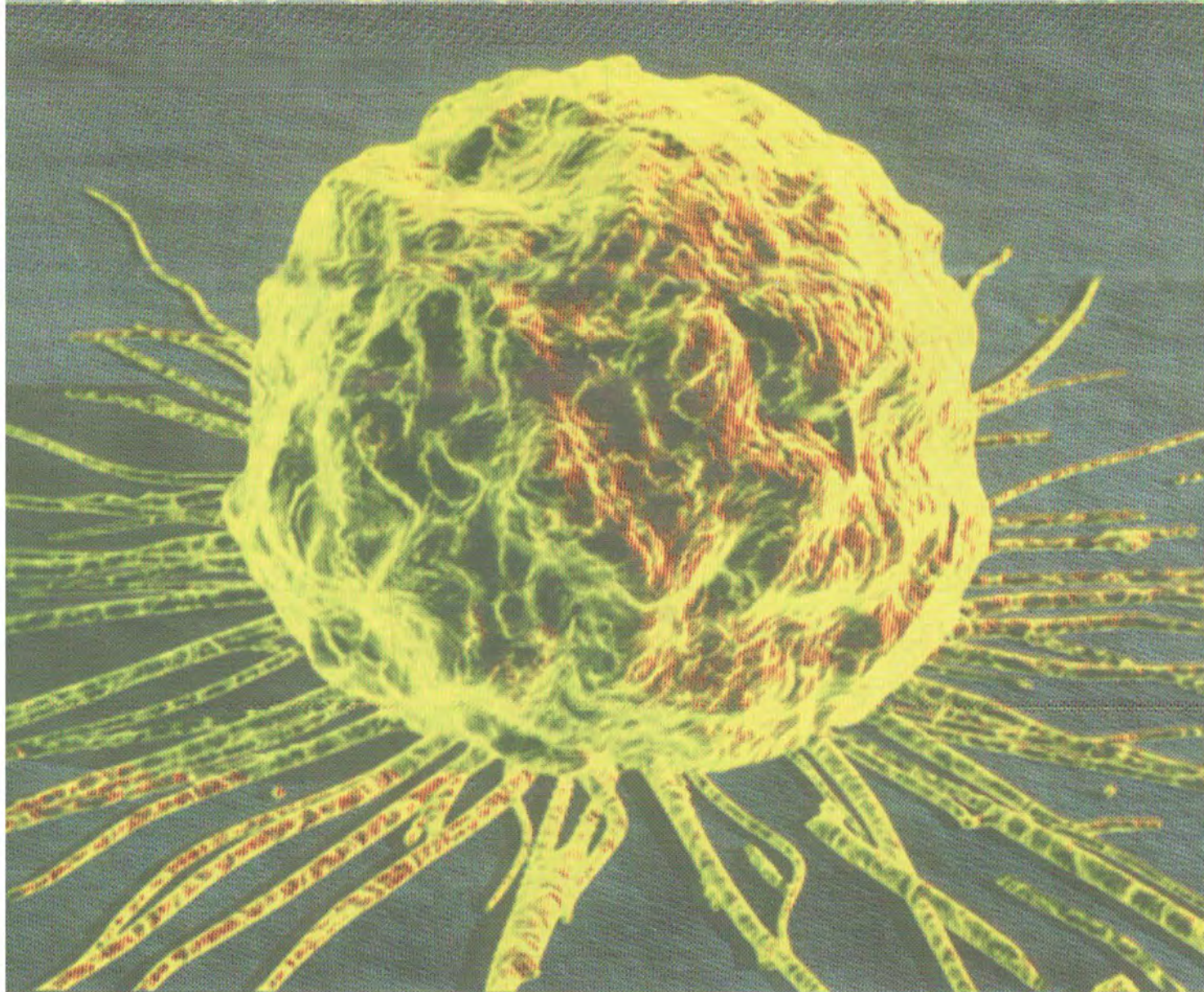
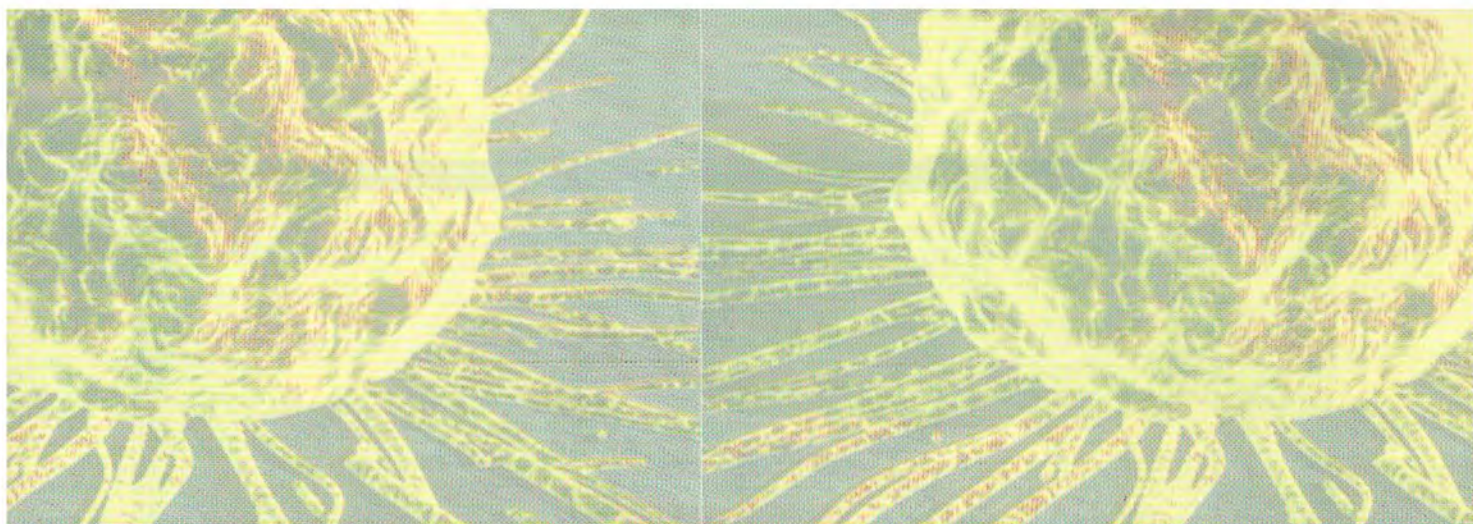




الشكل 3. 5. القسم C. مخطط ترسمي يوضح استعمال إنزيم الترنسكريبناز العكسي في الهندسة الجينية لإنتاج الأنسولين البشري في الإشريكية القولونية المحورة (المهندسة) جينياً. يتم في المرحلة الأولى عزل رسل (mRNA) الأنسولين البشري من الخلايا بيتا لجزر لانغرهانس في البنكرياس. يُحوّل الرسل بواسطة إنزيم الترنسكريبناز العكسي إلى DNA تنامي (cDNA). يُجبل هذا الجزيء التنامي من DNA في بلزמיד الإشريكية القولونية. يكاثر الجرثوم المحور جينياً، ويُجنى الأنسولين البشري النقي الذي يركبه الجرثوم. [عن المرجع 3، ص. 116].

المجلد 22، العدد 10، أكتوبر (تشرين الأول)، ص. 20-29 (2006). إن الاتجاه لتحليل الجينوم الفردي الشخصي يؤكد صحة ما ورد في هذا الكتاب من اختلاف الجينوم من فرد لآخر.







## الفصل الرابع

### الجينات التقليدية (الجينات المرمزة للبروتينات) "جينات النوع البشري"

#### 4. 1. مقدمة عامة

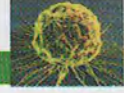
كما كنا عرضنا في بداية الفصل الأول "تعريف الجينوم البشري"، فإن من بين النتائج المهمة التي تمخض عنها "مشروع الجينوم البشري" جهلنا الفاضح بوظائف أكثر من 98,5 في المئة من تسلسلات DNA. وكما يقال، فالجهل وقود العلم، والعلم موقد جائع؛ ينبغي تغذيته بحطب نقتطعه من أشجار غابات الجهل المحيطة بنا. وفي أثناء هذه العملية، تتسع المنطقة التي أزيل منها الشجر، والتي نسميها المعرفة. ولكن كلما ازدادت اتساعاً، كلما كبر محيطها، وازداد مانراه من جهل<sup>1</sup>. هذه هي حال المعرفة - ومنها الجينوم البشري - في كل مكان وزمن. وما من تفسير إلا وبعده تفسير أعمق.

يتألف الجينوم البشري من شكلين من المعلومات: 1. جينات مرمزة للبروتينات ولأنواع RNA الصغرية، تنسخ - كما كُنت "تورينغ" Turing<sup>(\*)</sup> - جيلاً فجيل. 2. سيرورات كيميائية وفراغية؛ تتحكم بمستوى تعبير الشكل الأول، ودقة هذا التعبير. ويتوزع هذان الشكلان من المعلومات في ثلاث طبقات (يرجع إلى الفقرتين 2,1 و 3,1):

1. الجينات المرمزة للبروتينات، أو جينات النمط الظاهري، إنها موجودة ووظيفية في كل واحد منا. إنها جينات النوع البشري.
2. جينات RNA فقط، وتسلسلات RNA الاعتراضي مضادات المعنى، والجينات "الكاذبة". إن بعض هذه الجينات يشكل كتسلسلات من DNA ملحقاً أساسياً بجينات الطبقة الأولى.

(1) "آلان تورينغ" Alan Turing عالم رياضيات بريطاني؛ رأى في أربعينات القرن الماضي أن بإمكان الأرقام أن تنتسخ الأرقام. بنى ماكينة حاسوبية سُميت باسمه. تم فيما بعد - استناداً إلى مبادئه - بناء حاسوب سمي "الكولوسس" Colossus (الضخم).





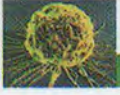
ويشكل بعضها الآخر جزءاً من معلومات الطبقة الثالثة. فهي تتوسط هاتين الطبقتين، وتعمل - بنوياً على الأقل - كحلقة وصل بينهما.

3. واسمات مابعد الجينات، معظمها سيرورات كيميائية وتبولوجية، تتحكم بفاعلية نوعي الجينات، وتمنح الفرد خصائصه الشخصية.

وكما كنا أشرنا، فالجينوم البشري - كتسلسلات من DNA - يتألف مما يقرب من ثلاثة مليارات شفع (زوج) من النكليوتيدات؛ تتوزع على نحو غير متساوٍ على 22 صبغياً جسدياً، وصبغي جنسي واحد، يشكل مجموعها (23 صبغياً) المجموعة الفردانية haploid. ونرث من الأم ومن الأب مجموعتين فردانيتين مثيلتين تقريباً، هما المجموعة الضعفانية diploid، ماعدا الصبغيين الجنسيين. فالأنثى ترث صبغياً X من كل من الأم والأب، في حين يرث الذكر صبغياً X من الأم، وآخر Y من الأب؛ له وللصبغي X أصل واحد، إنما أصغر من X بكثير (بل أصغر الصبغيات على الإطلاق). فالنمط النووي (الصيغة الضعفانية) للأنثى هي  $XX+44$ ، وللذكر  $YX+44$ . واصطُِّلِح أن يتم ترتيب الصبغيات وفقاً لأطوالها، فأطولها هو الصبغي رقم 1، وأقصرها (ماعدا الصبغي Y) هو الصبغي رقم 22، وطول الصبغي X يقع ما بين الصبغيين رقم 7 و 8. وتبين فيما بعد أن الصبغي رقم 21 أقصر قليلاً من الصبغي 22، أحد الأسباب التي تجعله يضل الطريق (أو يتخلص من تقاصر ألياف مغزل الانقسام) في الانقسام الانتصافي meiosis للبيضة، فتورث هذه السيرورة الجنين ثلاث نسخ منه (ثلاث الصبغي 21)، وتنشأ في الوليد - كما سبق أن ذكرنا - متلازمة "داون" Down، وقديماً المغولية. وإذا ما كبرنا خلية متوسطة الحجم من خلايا جسمنا (كرية دموية بيضاء مثلاً) بواسطة المجهر مئة مرة، فستبدو عندئذ بقطر قطعة النقود المعدنية ذات الحجم الأصغر (ربع الليرة أو السنت أو البيني)، تحوي في داخلها نقطة معتمدة هي النواة؛ قطرها أصغر بمرتين من قطر الخلية. إن هذه النقطة بالغة الصغر (أقل من 5 ميكرون)، تؤوي في داخلها ستة مليارات نكليوتيد تقريباً؛ طولها 2,04 متراً. إنه الجينوم.

والجينوم يعمل كرموز لاتغادر النواة؛ ترمز خلالها (مفردها خَلَّة) كلها (من تركيز الغلوكون والهرمونات في الدم، إلى طول القامة، إلى الذكاء قبل أن تؤثر فيه البيئة..). وكما كنا عرضنا، فالرموز - الروامز أو الكودونات، ثلاثيات الأسس - تُنسخ وتُترجم في السيتوبلازما إلى البروتين (بيولوجيا الجسم). وتجدر الإشارة إلى أن باحث الرياضيات والفيزياء الكبير "فون نومان" von Neumann؛ كان قد اقتبس في أواخر النصف الأول من القرن الماضي من فكرة التنسخ - تكرر أو تضاعف المعلومات؛ أي DNA - والانتساخ (تشكل RNA الرسيل كروامز من DNA)، وترجمة هذا الرسيل من قبل منصات خاصة في السيتوبلازما (الريبوزومات أو الريبوزيمات والجزيئات الخاصة بورشة الترجمة) اقتبس فكرة الحاسوب الأول، سنوات قبل أن يدرك البيولوجيون مفهوم الأوتوماتا (التوالد الذاتي) الخلوية [انظر "مجلة العلوم"، الكويت، المجلد 19، العدد 1، ص. 18-10 (2003)، انظر أيضاً المرجع 4، ص. 338 و 397].





ويمكن تشبيه الجينوم - كما سبق أن عرضنا - بمكتبة تتألف من 3 000 مجلد؛ كل مجلد يتألف من ألف صفحة، وكل صفحة من ألف حرف. إن أبجدية هذه المكتبة أربعة أحرف فقط، هي: الأدينين (A)، والغوانين (G)، والتيمين (T)، والسيتوزين (C). وإذا تُلّيت هذه الأحرف حرفاً واحداً في كل ثانية، ولمدة 24 ساعة في اليوم، فإن هذه التلاوة ستستغرق قرناً بأكمله. وإذا اعتبرنا أن كل صبغي هو كتاب منفرد بحجمه ومحتواه، فيكون لدينا 24 كتاباً، كل واحد منها يحوي عدداً من القصص، يختلف من صبغي لآخر. تتألف كل قصة من عدد من الكلمات؛ كل كلمة منها ذات ثلاثة أحرف (هي الرامزة أو الكودون) من الأحرف الأربعة المشار إليها. ونعرف الآن أن لدينا ما يقرب من 23 ألف قصة<sup>(23، 88)</sup>، هي الجينات، مبعثرة على نحو غير متساوٍ في الكتب الأربع والعشرين. تتألف كل قصة من عدد من الفقرات، بعضها ذات معنى، هي الإكسونات exons؛ تعترضها فقرات "خالية" من المعنى، هي الإنترونات<sup>(\*)</sup> introns. ويمكن لكل قصة أن تُقرأ بعدة أشكال. كل شكل من هذه الأشكال هو بروتين من بروتينات الجسم؛ هذه البروتينات التي تقوم بكامل بيولوجيا الجسم (بنية ووظيفة)، فهي حصان الشغل. ويتراوح عددها ما بين 200 و 300 ألف نوع من البروتين. إن هذه القصص (الجينات) تشكل أقل من 1,5 في المئة من كامل أحرف الكتب المشار إليها.

لقد بدأ مشروع الجينوم البشري عملياً عام 1993، وأعلن رسمياً عن انتهاء معظم عمليات السلسلة في 26 حزيران (يونيه) عام 2000، ثم عن انتهائها كلها في 15 شباط (فبراير) عام 2001، وعن تعرف وظائف أقل من نصف عدد الجينات الكلي (وبيلغ قرابة 24 ألف جين) في 14 نيسان (أبريل) عام 2003. إن من بين الأمور المهمة التي تمخض عنها مشروع الجينوم هذا، يتمثل بتعرفنا عدداً من الجينات ذات الصلة بالأمراض الوراثية (بما في ذلك بعض أنواع السرطان)، وبعدها آخر من الأمراض التي هي ظاهرياً غير وراثية. كما أن نتائج هذا المشروع تمكننا حالياً من تعرف الجينات التي تعمل في نمط خلوي معين وفي لحظة معينة بفضل تقنية الرقائق (التشبيبات) الجينية gene chips، حيث يمكن تعرف عشرات آلاف الجينات وتعرف وظائفها الظاهرية دفعة واحدة.

(1) لقد تبين مؤخراً أن الإنترونات، وجينات RNA الصغرى، وآلة RNA الاعتراضي، والترنسبوزونات (وتشكل ما يقرب من 98,5% من الجينوم البشري، والتي كانت تعتبر سقطةً وحطاماً تطوريين)، تنظم (مع البروتينات) عمل الجينات المُرَمَّزة. وأن هذا التنظيم ليس حكراً على البروتينات كما كان يعتقد على نحو راسخ. إن رسوخ هذا الاعتقاد شكل الخطأ الثاني في تاريخ البيولوجيا المعاصرة. أمّا الخطأ التاريخي الأول، فيتمثل في إهمال دور هذه الكمية الهائلة من DNA (أكثر من 98,5 في المئة)، وإهمال دور واسمات ما بعد الجينات (ذات العلاقة بالبيئة أحياناً) في تحديد خصائصنا كأفراد (كما سنبين في هذه الدراسة). ولا بدّ من التأكيد أن أحداً قبلنا لم يتحدث عن جينات خاصة بالنوع البشري (الجينات المُرَمَّزة، أي الطبقة الأولى)، وعن أخرى (الطبقتان الثانية والثالثة) خاصة بالفرد البشري. هذا، وسنعود إلى هذا الموضوع غير مرة في ما بعد (انظر الفقرة في نهاية الفصل السابق - الثالث - حيث سيكون هنالك جينوم شخصي لمن يستطيع. عندئذ سيتم تعرف الطبقات الثلاث كبتية، وربما كوظيفة، مما سيرهن على صحة الأفكار التي نطرحها في هذا الكتاب).



ولكننا نرى أن من بين الأمور المهمة الأخرى التي نجمت عن "المشروع" هو اكتشاف الخطأ الكبير المتمثل بإهمال الباحثين لأهمية الإنترونات التي تقع ضمن تسلسلات الجينات، وإهمال وظيفة القسم الأعظم من تسلسلات DNA (وتبلغ أكثر من 98,5 في المئة)، التي كانت تعدّ حطاماً أو رُماً تطورياً لا قيمة أساسية له. وقد يتضح فيما بعد أن التركيز كلياً على الجينات المرمزة للبروتينات (أقل من 1,5 في المئة)، والإهمال الكلي لهذه الكمية الهائلة من DNA ولتسلسلات الإنترونات، كان الخطأ الأكبر جسامة في تاريخ البيولوجيا. وقد يتضح أيضاً أن الانتهاء من مشروع الجينوم البشري، لا يشكل سوى الخطوة الأولى في طريق طويلة، شديدة التعرج، كثيرة المنعطفات.

ولكن علينا، قبل أن نعرض لبعض جينات النوع البشري المرمزة للبروتينات، أو لنمطنا الظاهري، أن نشير إلى ناحيتين هما - برأينا الشخصي - مهمتان في هذا السياق، وتتمثل الناحية الأولى في التسابق على إذاعة المعلومات العلمية الجديدة حتى قبل إرسالها للنشر في المجلات العلمية الاختصاصية. ويرجع هذا الأمر أساساً إلى التغير الذي طرأ على مصادر المعرفة من جهة، وإلى الغاية أصلاً من إجراء الأبحاث العلمية (انظر المرجع 4، ص. 353-357). فالجامعات والمعاهد العلمية لم تعد المراكز المهمة الأولى لمصادر هذه المعرفة. كما أن الباحثين أصبحوا غير باحثي الأيام الخوالي. إنهم يرتبطون بعقود مالية مع شركات غزت البحث العلمي، وأصبحت تسيطر عليه. فالأبحاث سرية، وكل كلمة يقولها الباحث حول بحثه محسوبة الأبعاد مرات ومرات. لقد تغيرت طبيعة الأبحاث أيضاً. فحتى الأساسي منها (وغداً في البيولوجيا ضئيلاً جداً) أصبح سرّياً، وله مفهوم تطبيقي، يتوجب تسجيل نتائجه فوراً في براءات اختراع. فالباحث سجين مخبره، وسجين العقد الذي أبرمه. نجم كل ذلك عن تحالف غير متكافئ بين رأس المال والعلم (تحالف القوي مع الضعيف)، حدث في الثلث الأخير من القرن الماضي. وقطعاً لن تكون الغلبة في هذا التحالف للعلم. هذا، وسنعرض لهذا الموضوع في فصل خاص من هذا الكتاب (الفصل الحادي عشر).

أمّا الناحية الثانية (وترتبط بالأولى ارتباطاً مباشراً)، فتتمثل بالدور المنفعل والسلبي الذي يقوم به الإعلام، في معظم الأحيان بطلب من الباحثين أنفسهم. فما إن يكتشف جين من الجينات، أو عقّار من العقاقير، حتى يُعطى الأمر أبعاداً إعلامية ليست من شمائل علم الماضي وعلمائه. وغالباً ماتسند للاكتشاف أهمية ينقصها التبصر، كالحديث مثلاً عن اكتشاف جين "ينبوع الشباب"، أو الجين المضاد للبدانة، أو الجين الخاص بالذكاء، أو عقّار مضاد للسرطان.... وعلى الرغم من أنه يمكن توجيه المسؤولية إلى أطراف عديدة (كالسعي إلى تحقيق سبق علمي أو إعلامي أو كليهما، وضعف المعرفة العلمية لمحرم الخبر العلمي، وتوخي السطحية في مخاطبة الناس)، فإن اللوم الأساسي يقع على الباحث نفسه الذي أتاح البدء بهذا التفاعل السلسلي.

إننا سنعرض - في معالجتنا لهذه الفقرة - إلى عدد قليل من الجينات التي أصبحت معرفتنا بوظيفتها راسخة لا يرقى إليها أي لبس، وتحدث التأثير بمفردها، وتختص بتفاعلات كيميائية محددة تماماً، بعيدة

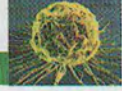


بقدر الإمكان - ولكن ربما ظاهرياً - عن تأثير العوامل البيئية المختلفة. وسندع جانباً كل معلومة لم يتم التأكد منها غير مرة، وبخاصة مجموعات الجينات الخاصة بخلال معقدة، كالبدانة والذكاء والتعلم وحجم الدماغ، وينجم كل منها عن فعل مجموعة متكاملة من الجينات أو الجينات ذات التوجيه المتعدد pleiotrope، بعضها يعمل تآزرياً، وبعضها يعمل كمجموعة تفاعلات سلسلية، وبعضها الثالث يعمل على شكل شلال؛ تتعاضد قوته على نحو متدرج....إننا نتعرف الجين عندما يصبح معيباً (مريضاً) وتختل وظيفته، فيصبح ممرضاً، ويسبب إصابة ذات أعراض مرضية يمكن ملاحظتها. ويغدو الأمر أكثر وضوحاً إذا كان الخلل وراثياً وسائداً، فيلاحظ عندئذ في أجيال متعاقبة. ومثال الجين المعيب مثال الفيروس، فلا نأخذ علماً به إلا إذا أصاب الكائن وكان ممرضاً، فتدلنا أعراض المرض على وجوده. وهنالك - كالجينات - آلاف الفيروسات البريئة التي لانعرفها، أو لانشعر بها، لأنها ليست ممرضة. وقد يمضي زمن طويل قبل أن نتعرف الجينات التي تتحكم بتفاعلات أساسية؛ يؤدي الخلل في وظيفتها إلى موت الجنين في مراحل غالباً ماتكون مبكرة. كالجينات التي تتحكم بالمخطط الأساسي - البداية الأولية - للجنين. أو الجينات المسؤولة عن تفاعلات الاستقلاب الأساسية. إن تقنية تعطيل الجين knock out لتعرف وظيفته، يستحيل تطبيقها في حال الجينات المسؤولة عن مثل هذه الجوانب.

ويعود قسم كبير من الصعوبة في تعرف وظيفة جين من الجينات إلى أن هذه الجينات لانشكل إلا أقل من 1,5 في المئة من كامل الجينوم، وأنا لانعرف إلا القليل عن وظائف الجزء الكبير المتبقي من الجينوم (أكثر من 98,5 في المئة)، ووظائف الهستونات (البروتينات أساسية التفاعل المرافقة لتسلسلات DNA التي تشكل معه الصبغيات أو الكروماتين). إن هذه النسبة الضئيلة القابلة للرصد (لأنها ترمز بروتينات معينة)، تذكرنا بكوننا القابل للرصد. فهي تشكل أقل من 60 مليون حرف فقط ضمن مجلد يتألف من ثلاثة مليارات حرف. ويشكل الكون الذي يؤوي مجرتنا، ويتألف من سبعين ألف مليار مليار - أي  $10^{22}$  - نجم، تتوزع على مايقرب من عشرة مليارات مجرة كمجرتنا درب التبانة أو الطريق الحليية، يشكل هذا الكون القابل للرصد إذاً 4 في المئة فقط مما هو موجود<sup>34</sup>. وتتألف البقية (96 في المئة) من مادة سوداء باردة (26 في المئة) ومن طاقة معتمة (70 في المئة) غير قابلتين للرصد. وقد يتضح أن كوننا بقي كما هو عليه الآن منذ مايقرب من 12 مليار عام بسبب هذه المادة السوداء الباردة، وهذه الطاقة المعتمة (انظر المرجع 4، ص. 24، وص. 55-56) (تشير أدلة حديثة إلى أن النترينو يشكل المادة السوداء الباردة، والطاقة المعتمة). وكذلك هي الحال فيما يتعلق بالجينوم. فقد يتضح أن الجزء غير المرمز للبروتينات (أي أكثر من 98,5 في المئة من الجينوم، الذي تم في الماضي تجاهله كلياً لأنه لم يكن عملياً قابلاً للرصد، وبسبب الاعتقاد بأنه عديم الوظيفة)، قد يتضح أنه أساسي لبقاء الجينوم البشري كما هو عليه تقريباً منذ ما بين خمسة إلى عشرة ملايين عام.

ونعود لنؤكد من جديد أن الجينات تعمل أساساً كي تُبقي الجسم صحيحاً من الناحيتين البنيوية والوظيفية. وإن هذا الجسم يعتل إذا ما أصاب جين من الجينات عيب بنيوي ما، فتختل وظيفته،





ويحدث في الجسم إضطراباً يمكن كشفه. وهكذا، فإننا عندما نتحدث عن الجين المسؤول عن داء "هنتنغتون" Huntington، أو المسؤول عن الهيموغلوبين المنجلي sickel hemoglobin، أو أي اضطراب آخر، فإننا لانعني قطعاً أن الجين نشأ خصيصاً كي يحدث المرض. بل نقصد بذلك الجين اللاسوي الذي أصبح معيماً بسبب خلل أصاب الجين السوي (الذي يرمز البروتين السوي أو الطبيعي الضروري والأساسي للجسم). فعندما يصبح الجين معيماً (طافراً مثلاً)، يتشكل عندئذ بروتين معيب، يحدث الاضطراب أو المرض. وليس في الجينوم جين وُجد خصيصاً ليحدث داء هنتنغتون أو الهيموغلوبين المنجلي. كما أننا لن نعرض الآن لفرضية "الجينات الأنانية" selfish genes (التي تسخر أجسامنا من أجل أن تتكاثر، كي تستمر هذه الجينات في الزمن، وتنتشر في المكان)، أو للفرضية التي ترى أن أجسام الكائنات - بما في ذلك جسم الإنسان - هي [كما يقال الآن، وكما قال "أوغست وايزمان" August Weismann منذ قرن من الزمن تقريباً (عام 1902)، حيث لم يكن يُعرف أن هنالك جينات، بل كان "ولتر فليمنغ" Walter Flemming قد اكتشف للتو (في عام 1896) وجود الصبغيات في نواة الخلية]، هي إذن مجرد أمكنة مؤقتة، أو وسائل نقل، تنتقل بواسطتها الجينات وتتكاثر من جيل لآخر. فالغاية من وجود الجينات (وفقاً لفرضية الجينات الأنانية) ليس بناء أجسام صحيحة بحد ذاته، كي تتوالد هذه الأجسام (أفراد النوع الواحد) وتتكاثر وتستمر في المكان والزمن، بل غايتها أن تستمر وتتكاثر هي (أي الجينات)، مسخرة الأجسام التي تبنيها من أجل هذا الهدف. كما أننا لن نتحدث في هذه الفقرة عما يسميه بعضهم الصراع بين الصبغيات، وبخاصة الصبغيين الجنسيين X و Y، ذلك أننا سنوجز هذه الأمور الجدلية البحتة في مكان آخر من هذه الدراسة.

إن الجينات التي سنعرض لها (كمجرد أمثلة لا لبس في وضوحها) هي التالية:

- I. جين هيموغلوبين فقر الدم المنجلي sickel hemoglobin anemia.
- II. جين داء "هنتنغتون".
- III. جين التليف الكيسي cystic fibrosis.
- IV. جين إنزيم الأدينين دي أميناز adenine deaminase (جين نازعة أمين الأدينين). (ADA)
- V. جين متلازمة "لش نيهان" Lesch Nyhan syndrom.
- VI. الجين P53 (حارس الجينوم).
- VII. جينات الكاسباز caspases (جينات الاستموات الخلوي).
- VIII. جين إنزيم التيلوميراز telomerase (جين الميقاتية الخلوية).
- IX. جين إنزيم الانتساخ العكسي reverse transcriptase.
- X. جينات الزمر الدموية ABO.





XI. الجينان BRCA1 و BRCA2 (جينات سرطان الثدي).

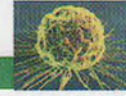
XII. هل توجد جينات خاصة بالاحتشاء القلبي cardiac infarction، وبتصلب الشرايين arteriosclerosis، (أو التصلب العصيدي atherosclerosis)، وبداء ألزايمر alzheimer.

وتجدر الإشارة إلى أن عدد الجينات التي يمكن أن تصبح معيبة، فتسبب خللاً وظيفياً أو بنسبياً، قد يكون مرضياً، يزيد على خمسة آلاف جين. ونعود لنؤكد من جديد أن الجين وجد ليقوم بوظيفة محددة؛ تسهم في إقامة بنية جسيدي صحيح من حيث البنية، ومن حيث الوظيفة. ويمكن نظرياً لأي جين من الجينات الثلاثة والعشرين ألفاً المرمزة للبروتينات أن يصبح معيباً (نتيجة عوامل داخلية أو خارجية). ولكن العيب الجيني يكون مميتاً إذا ما أصاب جينات أساسية ذات علاقة إما بالمخطط الأولي للجين، أو لبداءات أعضائه الأولية. كما لا بد من الإشارة إلى أن العيب يصبح خطيراً إذا تناول نسختي الجين الموروثتين من الأم ومن الأب، ويكون المرء تقليدياً فيما يتعلق بهذا الجين متماثل الزيجوات homozygous. كما أننا نعتقد أن مفهوم الجين السائد dominant، أو الجين الصاغر recessive غير واضح تماماً. ذلك أن اكتشاف ظاهرة التبصيم الجينومي genomic imprinting استوجب ضرورة أن يصبح هذا المفهوم أكثر وضوحاً. فإذا تناول العيب الجيني نسخة جين الأم، وكانت هي التي ستعمل (ستُنسخ)؛ أي سُبَصِّم، فإن الإصابة ستكون خطيرة، في حين إذا تناول العيب نسخة جين الأب التي لن تعمل (لن تُبَصِّم)، فإن العيب قد يمضي دون أن يخلق تأثيراً ملحوظاً، والعكس صحيح أيضاً. بناء على ذلك، علينا أن نقيم (إن أمكن) لدى دراسة جين ما علاقة واضحة بين تبصيمه، وبين كونه سائداً أو صاغراً، وكذلك لدى سلسلة هذا الجين.

#### 4. 2. جين الهيموغلوبين المنجلي

يرجع اكتشاف الهيموغلوبين المنجلي (أو فقر الدم المنجلي) إلى "جيمس هيريك" James Herrick - أحد أطباء شيكاغو - في عام 1904 لدى معالجه طالباً جامعياً أسود عمره 20 عاماً<sup>2</sup>. وتبين فيما بعد أن هذا المرض ينتشر انتشاراً واسعاً (4 إصابات في كل ألف) بين الزوج الأمريكيين من ذوي الأصل الإفريقي، وأنه مستوطن في بعض المناطق الإفريقية التي تعاني من داء الملاريا (البرداء)؛ مرض تسببه المتصورة المنجلية *Plasmodium falciparum* (بلاسموديوم فالسيباروم). كما اكتشف فقر الدم المنجلي في مناطق أخرى من آسيا، حيث تغزر المستنقعات الضرورية لنمو يرقات البعوض من الجنس "أنوفيليس" *Anopheles* (الأنفيل). وتتغذى أنثى البعوضة "كولكس" *Culex* (اسم النوع) على دم الثدييات، وتشكل أداة نقل المرض إلى الإنسان. إن أهم أعراض المرض الذي يصاب به "متماثلي الزيجوت" (يرث الفرد من والديه كليهما نسختين من الجين المعيب) الشكل المنجلي (الشكل 4. 1) الذي تحققه الكريات الحمر لدى نزع الأكسجين deoxygenation، ومن هنا أتى اسم المرض. أما الفرد "متغاير الزيجوت" heterozygous (الذي يحمل من أحد والديه فقط نسخة واحدة من الجين المعيب)، فيكون



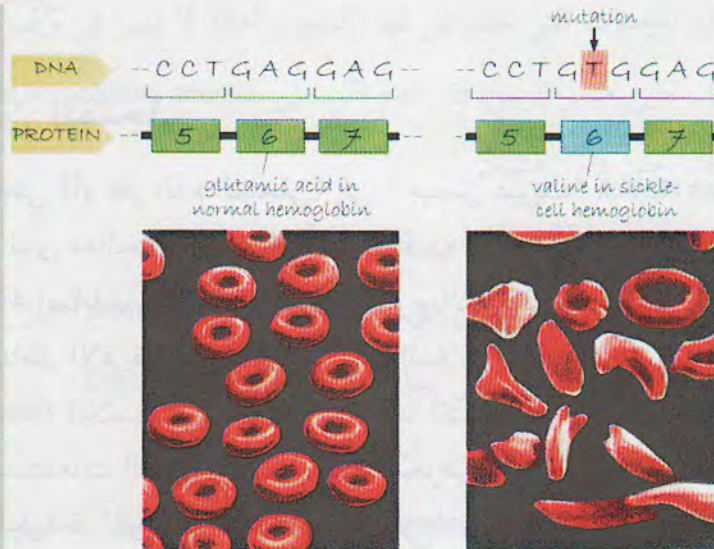


لاإعراضياً (لايُظهر أعراض المرض). وتكون نسبة الكريات الحمر المنجلية في دورانه 1 في المئة تقريباً، مقارنة بما يقرب من 50 في المئة في متماثل الزيغوت. كما أن عدد الكريات الحمر في الأخير يبلغ نصف عددها في السوي أو في متغاير الزيغوت. وكان المرضى متماثلي الزيغوت يقضون قبل بلوغهم العقد الثالث من العمر.

وإن كنا قد بدأنا دراستنا لهذه الأمثلة القليلة من الأمراض الوراثية ذات الصلة المباشرة بعيب محدد تماماً؛ يصيب جيناً من الجينات، فلأن فقر الدم المنجلي كان أول مرض وراثي، يتم فيه تحديد الطفرة التي تصيب الجين. فمن المعروف أن الكريات الحمر للثدييات هي خلايا تتكون، كبقية خلايا الدم كافة، في نقي العظم. ويبلغ بها التخصص والتمايز إلى درجة تتخلى فيها عن النواة لتؤوي أكبر كمية من الهيموغلوبين. إن عدم احتوائها على النواة حدد عمرها بمئة يوم تقريباً. كما أن شكلها القرصي الصغير (يبلغ قطر الكرية الواحدة 5 ميكرون تقريباً؛ أي خمسة أجزاء من عشرة آلاف جزء من السنطي متر)؛ جعل الملي لتر الواحد من الدم (يعادل الملي لتر 20 قطرة متوسطة الحجم)، يحوي خمسة ملايين كرية حمراء. إن سطوح الكريات تصبح هائلة في مساحتها، وتصبح الكريات ذات كفاية عالية في نقلها للأكسجين (يُمتز الأكسجين أولاً على سطوح الكريات الحمر قبل أن ينفذ إلى داخلها، ليرتبط بالهيموغلوبين التي تكون الكرية الحمراء حبلً به).

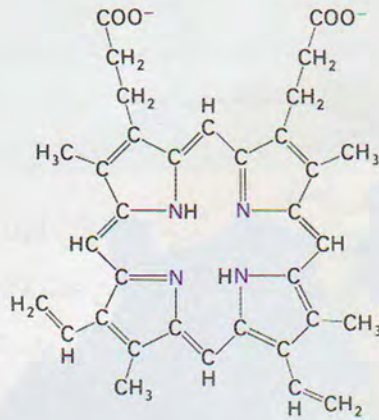
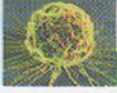
ويتألف جزيء الهيموغلوبين (أحد بروتينات نمطنا الظاهري) من نوعين من السلاسل الببتيدية، هما في البالغ اثنتان ألفا (تتألف كل واحدة من 141 ثمالة حمض أميني)، واثنتان بيتا (تتألف الواحدة من 146

الشكل 4. 1. صورتان مجهريتان للكريات الحمر السوية (اليسار)، والمنجلية (ذات الشكل غير القرصي المشوه) (اليمن). لقد نجم هذا التغير في الشكل - كانعكاس للبنية ومن ثم الوظيفة - عن تغير نكليوتيد واحد في الثلاثية التي ترمز (تكود) الحمض الأميني الغلوتاميك في السلسلة بيتا للهيموغلوبين، فحلّ أساس (نكليوتيد) التيمين في الشكل الطافر محلّ الأدنين في الشكل السوي (القسم العلوي من الشكل). إن استبدال أساس بآخر من أصل ثلاثة أسس أدى

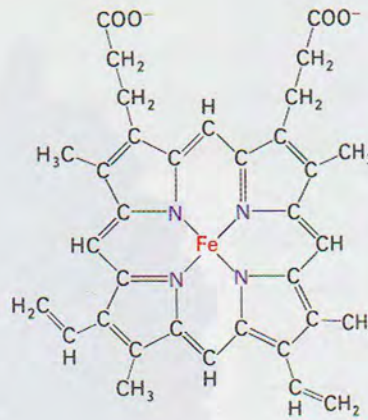


إلى تغير حمض أميني واحد من أصل 146 حمضاً أمينياً تشكل السلسلة بيتا، فتحول الهيموغلوبين من سوي إلى منجلي. وتشكل هذه الطفرة - تغير أساس واحد - مثلاً مدرسياً (كلاسيكياً) على الطفرة النقطية المنشئة لأنها تصيب الأعراس. [عن المرجع 3. ص. 67].





بروتوبورفيرين IX



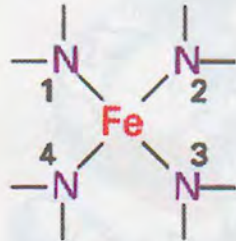
هيم

(بروتوبورفيرين الحديد IX)

الشكل 2.4. القسم A. مخطط ترسمي لصيغتي كل من البروتوبورفيرين (اليسار)، والهيم (بروتوبورفيرين الحديد) (اليمن). تستطيع ذرة الحديد أن تشكل أربع روابط مع أربع ذرات من الآزوت تقع في مركز جزيء البروتوبورفيرين. [عن المرجع 2: Stryer, L. "Biochemistry" P. 148, W. H. Freeman and Company, New York (1995)]

ثمالة حمض أميني). وترتبط بكل سلسلة من السلاسل الببتيدية الأربع، وبوساطة ثمالة الحمض الأميني الهستيدين، زمرة الهيم heme، أو البروتوبورفيرين protoporphyrin (نواة رباعية البيرول pyrrole)، ترتبط في مركزها ذرة حديد (الشكل 2.4). وتجدر الإشارة إلى أن ملح الحديدي (2+) ferrous

للهم هو الذي يربط الأكسجين، في حين أن ملح الحديد (3+) ferric لا يفعل ذلك. ويمكن القول عموماً إن الهيموغلوبين يأخذ لونه الأحمر من زمرة الهيم باعتبارها أحد أملاح الحديد (انظر من أجل جزيء



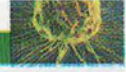
مستوى الهيم

الشكل 2.4. القسم B. مخطط ترسمي للروابط الأربع التي تشكلها ذرة الحديد مع أربع ذرات من الآزوت، هي: N1 وN2 وN3 وN4. بالإضافة إلى ذلك، تستطيع ذرة الحديد أن تشكل رابطتين أخريين، هما الرابطتان الخامسة والسادسة التناسقيتان. [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.4 السابق، ص. 148]. وتجدر الإشارة إلى أن ملح الحديدي (Fe<sup>2+</sup>) للهيم هو الذي يربط الأكسجين، في حين أن ملح الحديد (Fe<sup>3+</sup>) لا يربط إليه الأكسجين.

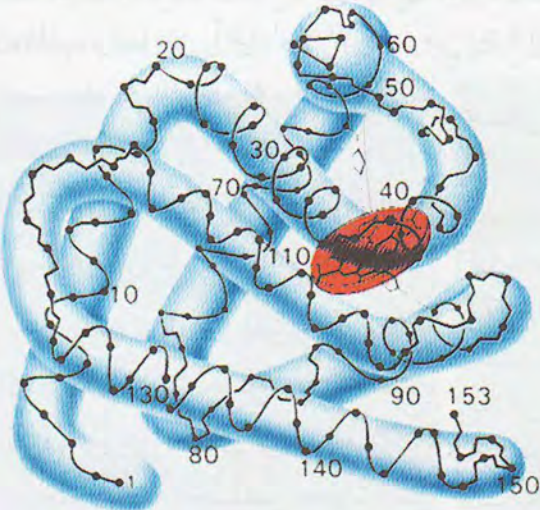
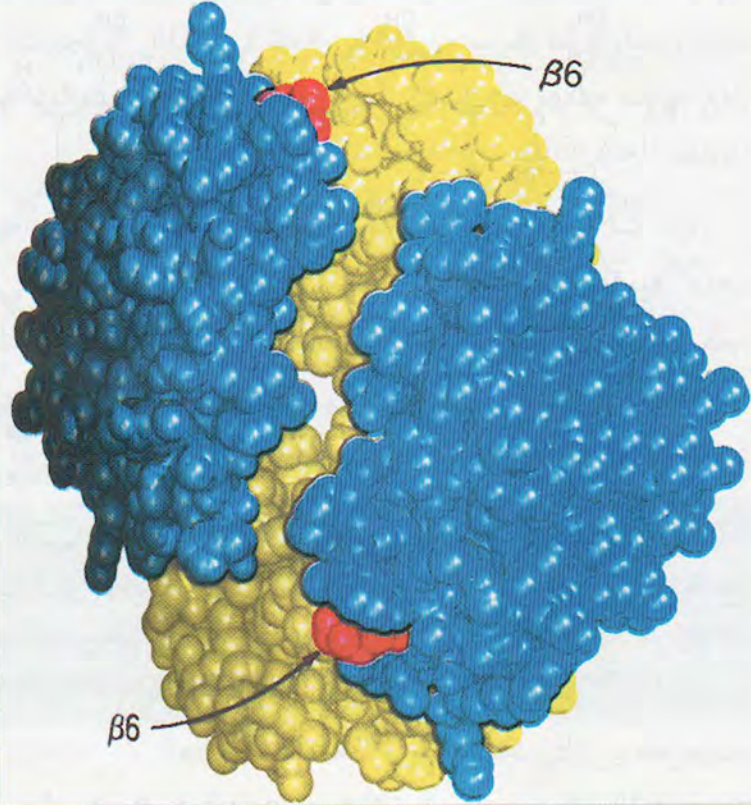
الهيموغلوبين المرجع 4، ص. 240). وتجدر الإشارة إلى أن الكتلة الجزيئية النسبية (Mr) relative molecular mass للهيموغلوبين تبلغ 65 كيلو دالتون.

ويختلف الهيموغلوبين المنجلي (أو S من منجل (sickel) عن الهيموغلوبين السوي في البالغ (أو A من بالغ adult) بخصائص عديدة، من أهمها قابلية ذوبه (انحلالة) المنخفضة في بلازما (مصورة) الدم، ومن ثم ترسبه بتراكيز منخفضة نسبياً، وسرعة تشكيله أليافاً خاصة لدى نزع الأكسجين في أوعية الدم أو في المختبر. كما أن أغشية الكريات

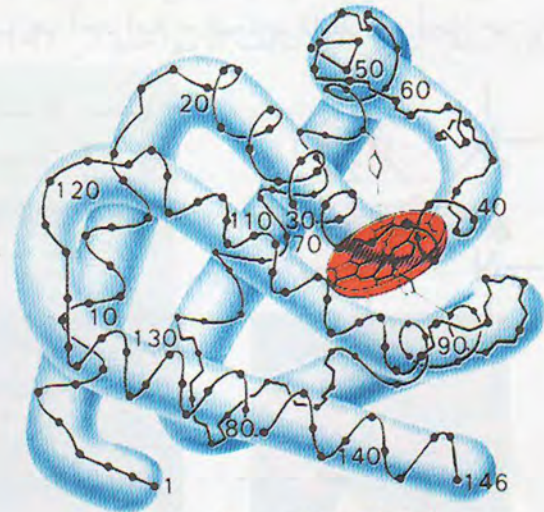




الشكل 2.4. القسم C. طراز مليء  
الأحياز مولد بالحاسوب نتيجة تحليل  
طراز انعراج الأشعة السينية لجزيء  
الهيموغلوبين المنزوع الأكسجين  
(سلسلتان ألفا - الأصفر -، وسلسلتان  
بيتا الأزرق)، يوضح مواضع تغير  
الحمض الأميني السادس، حمض  
الغلوتاميك، إلى الحمض الأميني الفالين  
- السادس أيضاً (الأحمر) في السلسلة  
بيتا الطافرة. لاحظ أن هذا الحمض  
الأميني السادس يتوضع على سطح  
السلسلة الببتيدية بيتا. [عن المرجع الوارد  
في الشكل A.2.4، ص. 170].



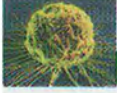
الميوغلوبين



السلسلة بيتا للهيموغلوبين

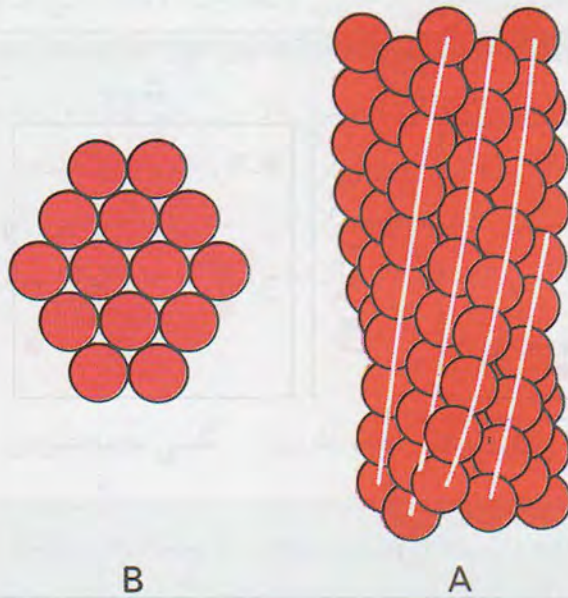
الشكل 2.4. القسم D. مخطط ترسمي للبنية الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية للسلسلة بيتا للهيموغلوبين السوي  
(القسم الأيمن من الشكل)، نتجت عن تحليل طراز انعراج الأشعة السينية. لاحظ كيف أن زمرة الهيم (القرص  
الأحمر) تتوضع في صدع جزيئي طبيعي يقع قرب السطح الخارجي للسلسلة بيتا التي تتألف من 146 ثمانية حمض  
أميني. لاحظ أيضاً الثمالة الأولى (النهاية الأمينية، في أقصى اليسار السفلي)، والثمالة رقم 146 (النهاية  
الكربوكسيلية، في أقصى اليمين السفلي). [عن المرجع 2، ص. 155]. إن بنية السلسلة بيتا للهيموغلوبين هي مثيلة





← تماماً لبنية جزيء الميوجلوبين myoglobin (القسم الأيسر من الشكل). وكما هو معلوم، فإن الميوجلوبين يغزر في العضلات ويزودها بالأكسجين، فهو - كالهيموغلوبين - يحمل هذا الغاز بوساطة زمرة الهيم (القرص الأحمر) التي تربط الأكسجين. والميوجلوبين هو أول بروتين تمت سلسلة حموضه الأمينية، وعددها، كالسلسلة بيتا للهيموغلوبين البشري، 153 ثمانية حمض أميني. لاحظ التماثل المذهل بين الجزيئين. [عن المرجع السابق ذاته أيضاً].

الحمرة المنجلية تكون هشة؛ سريعة التمزق. وعلى الرغم من أن نسبة متماثلي الزيغوت تصل إلى 0,4 في المئة (4 في الألف)، فإن نسبة متغايري الزيغوت تصل في زنوج الولايات المتحدة إلى 1 من عشرة (10 في المئة)، وإلى 4 من عشرة (40 في المئة) في بعض مناطق إفريقية. وغالباً ماتنجم الوفاة في متماثلي الزيغوت عن تشكل ألياف الهيموغلوبين المنجلي المنزوع الأكسجين بتفاعل تكوثر سريع (الشكل 3.4)، وترسب هذه الألياف، مما يؤدي إلى انسداد بعض الأوعية ذات الأهمية الحاسمة للحياة.



الشكل 3.4. القسم A. مخطط ترسمي للطراز الحلزوني ذي الأربعة عشر شريطة للهيموغلوبين المنزوع الأكسجين المنجلي S اللفي. منظر جبهوي (A)، ومقطع عرضي (B). [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.4، ص. 172].

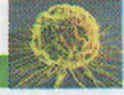
ويُعَدُّ الهيموغلوبين المنجلي أكثر الأمراض الوراثية من حيث معرفتنا لآلية حدوثه الجزيئية، سواء فيما يتعلق بالنمط الجيني أو بالنمط الظاهري. ومنذ أواسط خمسينات القرن الماضي، وقبل أن يتم استنباط التقنيات المستعملة حالياً في سلسلة البروتينات والحموض النووية (DNA خاصة)، تمكن الباحثون من أن

يحددوا بدقة الفرق بين الهيموغلوبين المنجلي (S)، وبين الهيموغلوبين البالغ (A) السوي، وذلك باستعمال تقنيات كيميائية حيوية عادية، كالهضم بالإنزيمات والرحلان الكهربائي (الشكل 4.4).



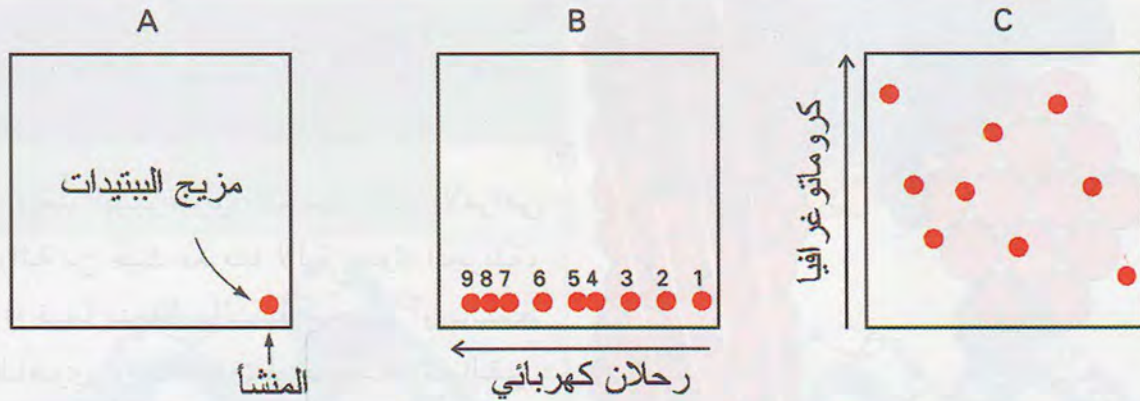
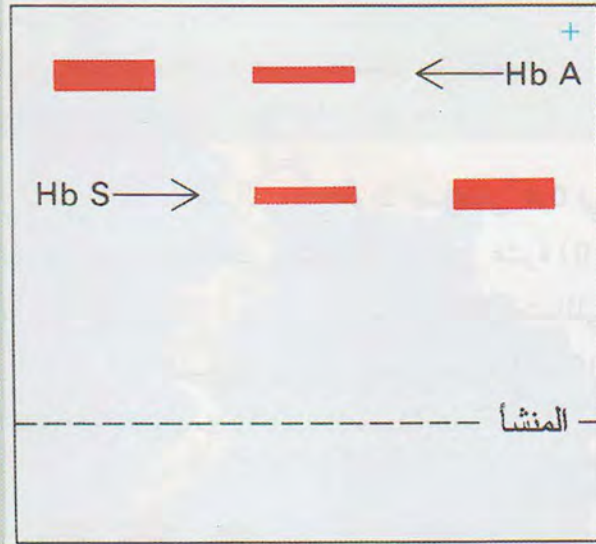
الشكل 3.4. القسم B. صورة بالمجهر الإلكتروني للليف الهيموغلوبين المنزوع الأكسجين المنجلي S عديم التلون؛ المؤلف من أربعة عشر شريطة تلتف على بعضها حلزونياً. [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.4، ص. 172].





فقر دم منجلي خلية منجلية سوي

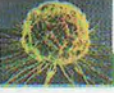
الشكل 4.4. القسم A. مخطط ترسمي لطراز هلامية الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين الذي تم عزله من فرد سوي (المجاز أقصى اليسار HbA)، ومن فرد ذي خلية منجلية (متغاير الزيجوت) (المجاز الوسط حيث توجد عصابة للهيموغلوبين السوي HbA، وأخرى للمنجلي HbS)، ومن فرد مصاب بفقر الدم المنجلي (متماثل الزيجوت) (أقصى اليمين، HbS). [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.4، ص. 170].



الشكل 4.4. القسم B. مخطط ترسمي لتبصيم الإصبع fingerprinting. يتم فصل مزيج من ببتيدات السلسلة بيتا للهيموغلوبين (تم الحصول عليها بواسطة الشطر بالإنزيمات المحللة للبروتين proteolytic cleavage) بواسطة الرحلان الكهربائي بالاتجاه الأفقي، يليه فصل بواسطة الكروماتوغرافيا الورقية بالاتجاه العمودي. لاحظ كيف انفصلت الحموض الأمينية التسعة الأولى بعضها عن بعض. [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.4، ص. 170].

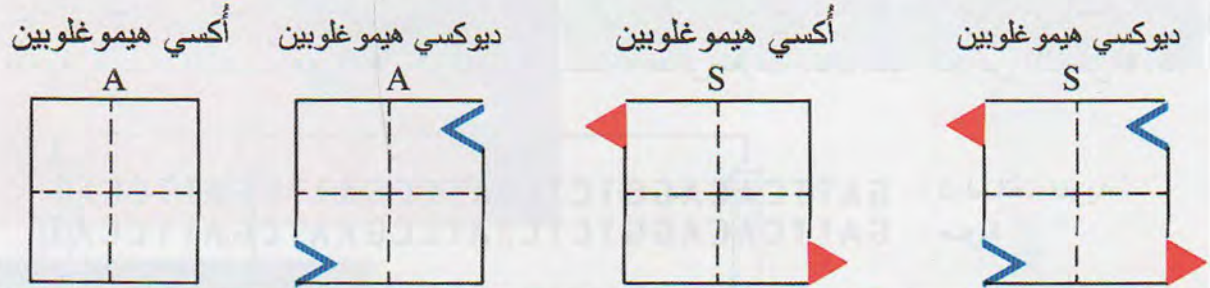
لقد تبين أن الهيموغلوبين المنجلي ينجم عن "مرض" يصيب جين السلسلة بيتا من جزيء الهيموغلوبين. وتتألف هذه السلسلة الببتيدية - كما سبق أن عرضنا - من 146 ثمالة حمض أميني. وتبقى السلسلة ألفا على حالها دونما أي تغيير. ويتجسد الفرق بين بيتا السوية في البالغ، وبين بيتا المنجلية بـ 6 ثمالة حمض أميني واحد فقط من أصل 146 ثمالة. إن هذه الثمالة التي يصيها الاستبدال هي رقم 6 بدءاً من النهاية الأمينية (النهاية اليسرى اصطلاحياً بالكتابة اللاتينية واليمنى بالعربية) للسلسلة الببتيدية، حيث يتم استبدال ثمالة الفالين المكارهة للماء بالغلوتامات (حمض الغلوتاميك) أليفة الماء، وذلك كما يلي:





الهيموغلوبين A:	فالين	هستيدين	لوسين	تريونين	برولين	غلوتامات	غلوتامات	ليزين . .
	1	2	3	4	5	6	7	8
الهيموغلوبين S:	فالين	هستيدين	لوسين	تريونين	برولين	فالين	غلوتامات	ليزين . .

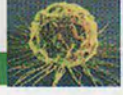
إن استبدال الفالين مكانه الماء بالغلوتامات أليفة الماء في الموقع رقم 6 من السلسلة الببتيدية بيتا، يضع ثمالة غير قطبية مكانه للماء (الفالين) على السطح الخارجي لجزيء الهيموغلوبين مكان الغلوتامات القطبية أليفة الماء. ومع أن ألفة الأكسجين للهيموغلوبين، وخصائص الجزيء الفراغية لا تتأثر عملياً بهذا الاستبدال، إلا أن قابلية الذوب (بسبب الثمالة غير القطبية المكاره للماء للفالين)، تنخفض كثيراً في الشكل المنزوع الأكسجين للهيموغلوبين (وليس في الشكل المؤكسد). ذلك أن بقعة لرجة تشكل في نقطة الاستبدال. إن هذه البقعة اللزجة في الجزيء الواحد، تجر إليها البقعة اللزجة في جزيء هيموغلوبين ثانٍ (الشكل 5.4)، فتبدأ سيرورة تلازن (تكسد) جزيئي بالحدوث. وتنشأ على هذا النحو حزم من ألياف قاسية، يرتبط بعضها ببعض، وتتألف كل حزمة من أربعة عشر ليفاً جزيئياً (يرجع إلى الشكل 3.4). ويساعد على هذا التلازن أيضاً ظهور ثمالتين الفينيل ألانين رقم 85، وثمالة اللوسين رقم 88 على سطوح السلسلتين بيتا. إن تشكل الحزم الليفية في الشكل منزوع الأكسجين للهيموغلوبين (وليس في الشكل المؤكسد)، يشوه شكل الكرة الحمراء من الكروي القرصي إلى المنجلي (يرجع إلى الشكل 1.4). ولا يحدث التمنجل في المختبر (في الزجاج) إلا بوجود تركيز عال من الهيموغلوبين المنجلي المنزوع الأكسجين.



الشكل 5.4. مخطط ترسمي للبقع اللزجة (المثلثات الحمراء) التي توجد في كل من جزيء الهيموغلوبين المؤكسد oxyhemoglobin، والهيموغلوبين المنزوع الأكسجين deoxyhemoglobin المنجليين S، ولكن ليس في أي شكل من أشكال جزيئات الهيموغلوبين السوي (البالغ A). لقد مثل موقع التتامية بثلم (الأزرق) يطابق المثلث. وتوجد مواقع التتامية في جزيء الهيموغلوبين المنزوع الأكسجين المنجلي S، وربما توجد أيضاً في جزيء الهيموغلوبين السوي البالغ A. [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.4، ص. 171].

ولدى سلسلة جين السلسلة بيتا في كل من الهيموغلوبين البالغ السوي (A) والمنجلي (S)، تبين أن الطفرة تناولت النكليوتيد الثاني من رامزة الغلوتامات، وهي في الرسيل: غوانين - أدنين - أدنين (GAA) فأصبحت بعد حدوث الطفرة: غوانين - أدنين - يوارسيل (GUA)، وهذه هي رامزة الفالين. ولو أصاب





الاستبدال النكليوتيد الثالث فقط، لما حدث هذا التغير الجسيم في بنية السلسلة بيتا، موضوع سنعود إليه بالتفصيل لاحقاً. وتجدر الإشارة إلى أن جين الهيموغلوبين المنجلي موجود في الصبغي الحادي عشر.

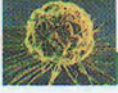
لقد تم إذاً في الرامزة للرسيل استبدال أساس اليوراسيل فقط بأساس الأدينين. وإذا عدنا إلى التتامية في الجين نفسه، فإننا نجد أن الثلاثية GAA في الرسيل للغلوتامات انتسخت عن الثلاثية CTT في الجين بيتا السوي، وأن الثلاثية GUA في الرسيل للفالين انتسخت عن الثلاثية CAT في الجين بيتا المنجلي. فالطفرة في الجين المعيب استبدلت فقط الأدينين بالثيمين في الموقع الثاني من الرامزة (الكود) وليس الثالث. ويعرف هذا النوع من الطفرات بالطفرات المنشئة founder mutation، لأنها توجد في الأعراس، أو بالطفرات النقطية point mutation، حيث يؤدي تغير الحرف الثاني من الحروف الثلاثة لكلمة الرسالة إلى تغير معنى (أو مضمون) الرسالة (التي تتألف من 146 كلمة، أو 438 حرفاً) تغيراً كلياً تقريباً. وتجدر الإشارة إلى أن متغايري الزيغوت أكثر خصوبة من الأسوياء بمقدار 15 في المئة<sup>2</sup>. كما أن الاستبدال لا يمكن أن يصيب الأساس (النكليوتيد) الأول في الرامزة.

ولكن ماعلاقة هذه الطفرة التي تنتج الهيموغلوبين المنجلي بالمalaria، أو على الأصح بطفيلي malaria (المتصورة المنجلية أو البلاسموديوم فالسيباروم)؟ لا يعرف بالضبط كيف يحدث وجود الطفيلي في جسم المضيف الطفرة. وكل مانعرفه أن متغايري الزيغوت (اللاإعراضي)، يتمتع بمقاومة للمalaria لا توجد في متماثلي الزيغوت السوي والمنجلي. فالطفرة تقيه من الموت بأشد أنواع malaria ضراوة. وتنجم هذه المقاومة، فيما يعتقد، من سرعة تخرب الكريات الحمر المخموجة (المعدية) بالطفيلي، ويعتقد البعض أيضاً أن الطفرة المنجلية تختفي في بعض المناطق بعد بضعة أجيال من القضاء على البعوض نفسه. واعتماداً على اقتفاء أثر الطفرة المنشئة، يمكن تعرف مكان نشوء المرض (الشكل 4.6).

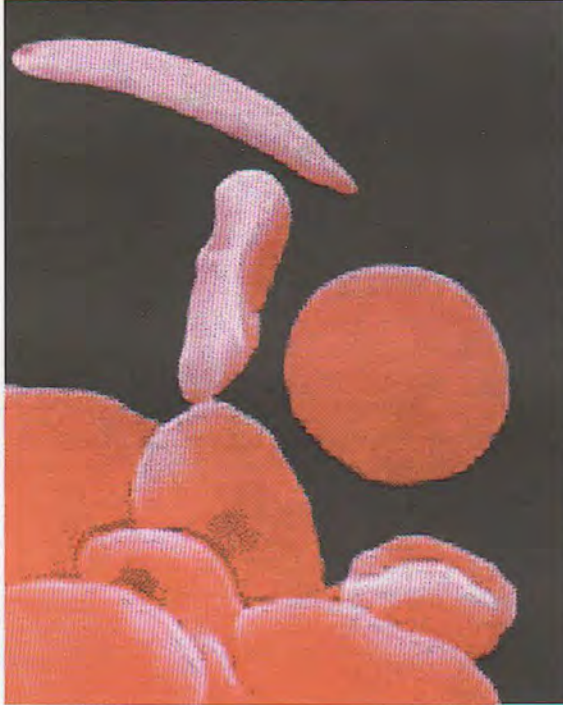


الشكل 4.6. القسم A. مخطط ترسمي لتسلسلات DNA يوضح الفروق بين تسلسلي الطفرة غير الظاهرة التي إما أن





← يتم تصليحها في أثناء تنسخ DNA فلا تورث، وإما - بسبب جسامتها - تميت حاملها في سن مبكرة (الأعلى)، وتسلسلات الطفرة المنشئة التي توجد في الأعراس (الأوسط)، وبين تسلسلات طفرة النقطة الساخنة (الأسفل). لاحظ عدم وجود أي فروق في التسلسلات بين الطفرة العادية (القابلة للتصليح أو المميتة)؛ والطفرة المنشئة، ما عدا أن الطفرة غير الظاهرة تزول إما بتصليح DNA، أو أنها - لجسامتها - تنسب في موت حاملها قبل أن يصل سن البلوغ. لقد حلّ أساس الأدينين (الأحمر) في أنواع الطفرات الثلاث محل أساس التيمين. ويتمثل الفرق بين الطفرة المنشئة، التي توجد في الأعراس، وبين طفرة النقطة الساخنة حيث يكون DNA - لأسباب جزيئية غير واضحة تماماً - مكبواً على (أو نزاعاً إلى) الخطأ، بثبات التسلسلات المجاورة لموقع حدوث الطفرة (المؤطرة بالأزرق). في حين أن التسلسلات المجاورة لموقع حدوث طفرة النقطة الساخنة يتغير بعضها تغيراً واضحاً (الأسس ذهبية اللون). إن تحليل التسلسلات أساسي للتمييز بين الطفرة المنشئة وطفرة النقطة الساخنة. [عن (Drayna, D. Sci. Am. 293 (4), 78 - 85 (2005)) لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم"، الكويت، المجلد 22، العدد 4/3، مارس/أبريل (آذار/نيسان)، ص. 26-33 (2006)].

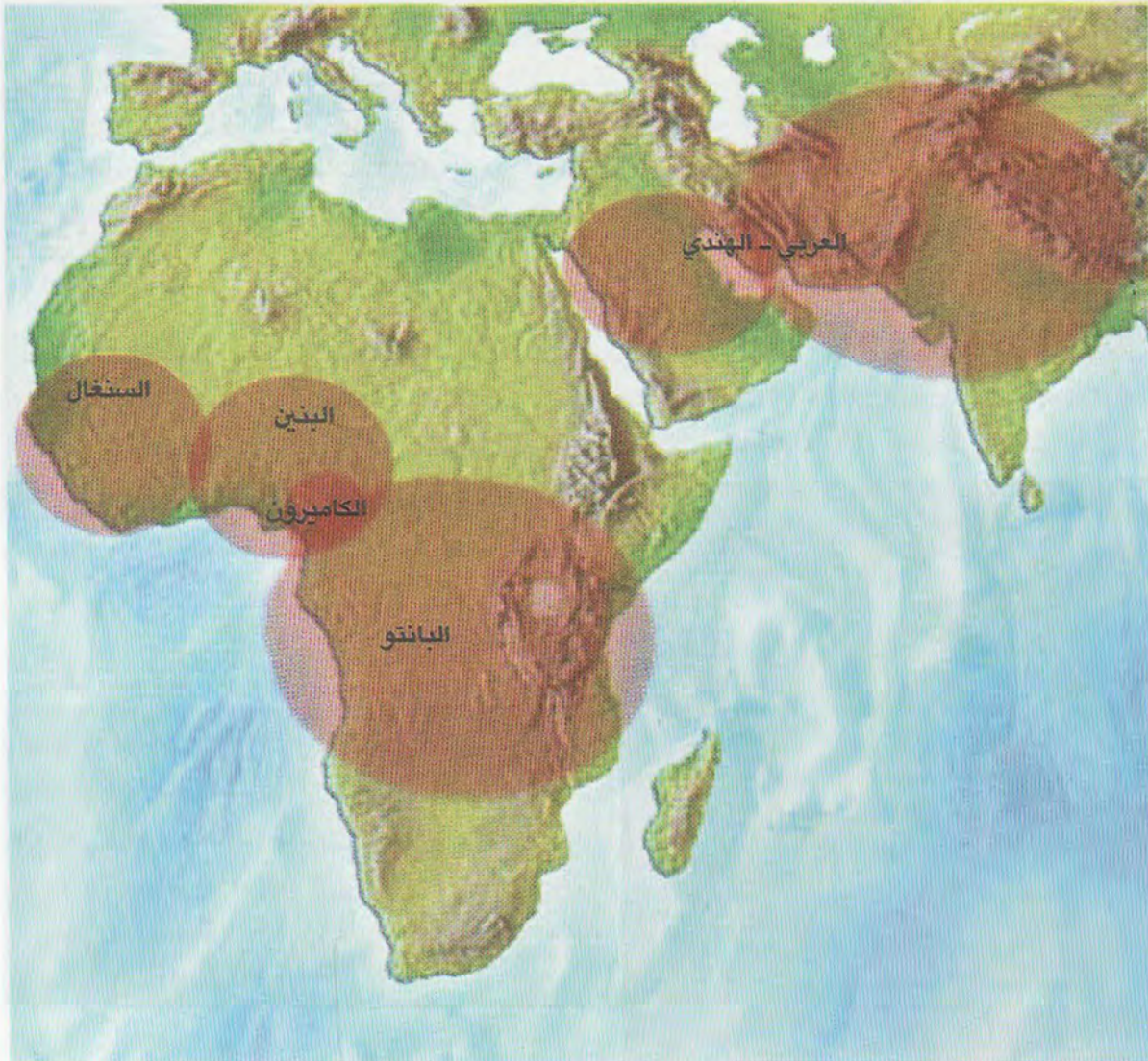


الشكل 6.4. القسم B. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لكريات حمراء من فرد يحمل خلية الهيموغلوبين المنجلي؛ أي متغاير الزيجوت لأن لمعظم الكريات الحمراء شكلاً قرصياً سويّاً (يُرجع إلى الشكل 1.4). إن طفرة الهيموغلوبين المنجلي توجد في الأعراس، فهي طفرة منشئة. [عن المرجع الوارد في الشكل 6.4. A].



الشكل 6.4. القسم C. صورة لمريض بالودانة achondroplasia (شكل من أشكال القزامة البشرية). ينشأ هذا المرض عادة نتيجة حدوث طفرة النقطة الساخنة. فللطفرة إذاً ثلاثة أنواع: طفرة غير ظاهرة، يتم تصليحها في أثناء تنسخ DNA في الطور S من الدورة الخلوية، أو أنها - بسبب فداحة تأثيرها - تميت صاحبها في عمر مبكر، قبل أن يصل سن البلوغ ويورثها إلى أولاده. وطفرة منشئة توجد في الأعراس، وطفرة النقطة الساخنة. ويمكن التمييز بين النوعين الأخيرين من الطفرات بسلسلة DNA المخوَصَر للطفرة. [عن المرجع الوارد في الشكل 6.4. A].





الشكل 6.4. القسم D. يحمل جميع الأفراد المرضى بفقر الدم المنجلي الطفرة نفسها. ولكن يمكن لهذه الطفرة أن تحدث في خمسة أنماط فردانية مختلفة، الأمر الذي يشير إلى أن الطفرة نشأت على نحو مستقل في خمسة أوقات متباعدة من التاريخ البشري كما يتضح من المناطق الخمس المبينة على الخريطة. ويمكن للمريض أن يكون من أحد الأنماط الفردانية الجغرافية التالية: السينكال أو البنين أو البانتو أو العربي - الهندي أو النمط الفرداني الكاميريوني الذي اكتشف مؤخراً. إن ثمانية في المئة من الأمريكيين الأفارقة تحمل على الأقل نسخة واحدة من طفرة الخلايا المنجلية. [عن المرجع الوارد في الشكل A.6.4].

وتجدر الإشارة أخيراً إلى العلاقة المحتملة بين تماثلي ومتغايري الزيجوت، وبين التبصيم الجينومي. فهل من الممكن أن يكون المرء إعراضياً (أي يبدي على نحو واضح أعراض المرض)، ولا توجد لديه إلا نسخة واحدة طافرة من الجين، لأن تلك النسخة هي التي سيتناولها التبصيم الجينومي (لأنها هي الوظيفة)؟ لا يمكن التحقق من ذلك إلا بوسم جينات النطفة أو جينات البويضة، أو التمييز بينهما عند السلسلة. أو سلسلة نسختي الجين لدى المريض بفقر الدم المنجلي، أو بأي مرض وراثي آخر. ولقد سجلت مئات الطفرات الأخرى التي تصيب السلاسل الببتيدية للهيموغلوبين نتيجة





الشكل 6.4. القسم E. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لرأس البعوض أنوفيليس غامبي *Anopheles gambiae*. إن الأنثى فقط هي التي تنقل المتصورة المنجلية *Plasmodium falciparum*، العامل المسبب للملاريا (البرداء). فعندما تحط الأنثى على الجلد وتغرز أحد لواحقها الفموية كي تمتص الدم الذي تتغذى عليه، تحقن (تزرق) بوساطة لاحقة فموية أخرى "سائلها اللعابي" المخرش الذي يحرض على ورود الدم بغزارة إلى الناحية التي تم وخزها. ويكون هذا السائل - إذا كانت أنثى البعوض المعنية تحمل البلاسموديوم - غني بعناصر الطفيلي، فتحدث العدوى. إن اللاحقتين الفمويتين الواخزتين الحاقنة (الزارقة) والماصة موجودتان في الصورة ضمن خرطوم proboscis (خطم) (نهاية الرأس التي لها شكل مثلث) الحشرة. [عن (Walgate, R. La Recherche 361, 55 - 59 (2003)].

دراسة أناس من ذويي الأعراض الدموية المرضية. وإذا كان هنالك - كما يقال - ضغط تطوري انتقائي يُفترض أن يستبعد الأفراد المرضى، فلماذا تكون خصوبة هؤلاء الأفراد أعلى من الأسوياء؟ تساؤل سنعرض له في ما بعد (انظر الفصل الحادي عشر، "أزمة البيولوجيا المعاصرة").





### 4. 3. جين داء هنتنغتن

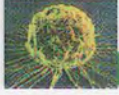
كما كنا عرضنا في مطلع هذه الفقرة، فإن الجين لم يوجد ليسبب المرض. بل على العكس تماماً، فعندما "يمرض" الجين (يطفر، أو يفقد جزءاً من بنيته، أو يزول كلياً)، يحدث المرض. فجين داء هنتنغتن يُرمّز، قبل أن "يمرض" وفي الناس الأسوياء كافة، بروتيناً طبيعياً يقوم بوظيفة ما في الجسم، لا بد أن تكون أساسية لخلايا بنية معينة في الدماغ، هي الجسم المخطط striatum. لقد أُعطي هذا البروتين اسم الجين الذي يرمزه، وهو هنتنغتين huntingtin. فالجين هنتنغتين "يمرض"، كما "يمرض" جين السلسلة بيتا للهيموغلوبين المنجلي، وأكثر من خمسة آلاف جين مثلها. فتسبب الأولى داء هنتنغتن، والثانية الهيموغلوبين المنجلي والآلاف الخمسة الأخرى أمراضاً تسمى عادة باسم الجين "المريض" نفسه.

ولئن كنا قد بدأنا هذه الدراسة الموجزة للجينات التقليدية (أي المُرْمَزة للبروتينات) - كما سبق أن ذكرنا - بجين الهيموغلوبين المنجلي، فلأن الجين الطافر كان قد درس دراسة مفصلة، وعرفت بالتفصيل - ولأول مرة - العلاقة الجزيئية بين الجين والمرض الوراثي. وإذا كنا ندرس جين داء هنتنغتن كمثال ثان على الجينات المريضة، فلوخامة أعراض المرض من جهة، ولكون الجين سائداً (تُبصم دائماً النسخة نفسها من الجين).

اكتُشف هذا المرض لأول مرة عام 1872 من قبل "جورج هنتنغتن" George Huntington؛ طبيب من ولاية أوهايو الأمريكية، كان يعمل مع والده، وهو طبيب أيضاً، في لونغ أيلاند Long Island بنيويورك. وتبين فيما بعد أن أصل المرض يعود إلى اثني عشر جيلاً؛ تحدرت من مهاجرين شقيقين قدما إلى ولاية نيويورك عام 1630. كما أن عدداً من ذرية هذين الشقيقين، أُحرق في بلدة "سالم" Salem الأمريكية لاعتقاد الناس أن هؤلاء المرضى كانوا - بسبب الأعراض المرضية الرهيبة التي كانت تصيبهم، وبخاصة الحركات الغريبة غير المتناسقة، التي عرف مجموعها بـ "الكوريا" chorea (من اليونانية "كوروس" Choros، وتعني الرقص) - كانوا مسحورين. وكان يجب الانتظار حتى عام 1993 ليتم تعرف جين هنتنغتن نتيجة تضافر جهود 58 باحثاً في مختبرات عديدة. كما أن الإرادة القوية والشجاعة الفائقة للآنسة "نانسي ويكسلر" Nancy Wixler<sup>2</sup> أسهمت إسهاماً أساسياً في تعرف الجين. فلقد كانت "ويكسلر" (ابنة الطبيب "ملتون ويكسلر" Melton Wixler، الذي كانت زوجته - والدة نانسي - وثلاثة من أشقائها - إخوة نانسي - يعانون المرض) مهددة هي نفسها بالإصابة بداء هنتنغتن.

فلقد انضمت "ويكسلر" في أواخر سبعينات القرن الماضي إلى رابطة؛ أنشأتها أرملة المغني الشعبي "وودي جوثري" Woody Geothrey، الذي قضى عام 1967 (بعد أعراض رهيبة) بداء هنتنغتن. كان هدف هذه الرابطة العثور على الجين "المريض". ذهبت "ويكسلر" إلى فنزويلا، حيث زارت ثلاث قرى، تقع على شواطئ بحيرة "ماراكيبو" Marakibo، وأقامت فيها ردهاً من الزمن، حيث كانت



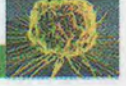


تدخل البهجة إلى نفوس الأطفال ذوي الأجسام النحيلة، الذين أتعبهم صيد السمك. كان المرح والنشاط يغمران نفوسهم، وقد تناسوا (أو ربما لا يدرك بعضهم) المصير الرهيب الذي ينتظرهم. كان يعيش في هذه القرى الثلاث في عام 1981 ما يقرب من 9 000 فرد، يقال إنهم تحدروا من امرأة واحدة مريضة، اسمها "ماريا"، وأعطاهما السكان لقب الولادة (لأنها كثيرة التوالد). ويجب أن نلاحظ هنا، وخلافاً لما يمكن توقعه من الاعتقاد الشائع المتمثل في أن "الانتقاء الطبيعي" natural selection و "الضغط التطوري" evolutionary pressure، يستبعدان الأفراد قليلي التلاؤم. فقوة الخصوبة تميز مرضى داء هنتنغتون، كما تميز الأفراد متغايري - وربما متماثلي - الزيجوت من مرضى فقر الدم المنجلي. لقد تزوجت "ماريا" هذه من بحار أتى في مطلع القرن التاسع عشر إلى خليج ماراكيبو، وتحدر منهما، في خلال ثمانية أجيال، ما يقرب من 11 000 فرد. وعندما زارتهم "ويكسلر" لأول مرة كان هنالك 371 فرداً على الأقل مصاباً بداء هنتنغتون، وكان هنالك ما يقرب من 3 600 شخص مهددين بالإصابة، لأن أحد الأجداد كان مصاباً. ويرجع الفضل إلى "ويكسلر" في أنها اعتانت أكثر من 500 عينة من دماء هؤلاء الأفراد.

وكما سنبين بعد قليل، فإن أعراض داء هنتنغتون تظهر في ما يتعلق بالعمر وفقاً لجيل المريض في نسب العائلة المصابة. فكلما كان جيل المريض متأخراً (لاحقاً)، ظهر المرض في عمر مبكر أكثر<sup>35</sup>. وتبدى الأعراض بشروود ذهني وحركات لا إرادية؛ تتفاقم في حالة الإجهاد النفسي. وتكرر الحركات فتبدو وكأنها رقص (رقص أو كوريا هنتنغتون)؛ يماثل كثيراً ترنج الثمل. ويبدى المريض وهناً ذهنياً، يعيقه من القيام بالأعمال اليومية الاعتيادية. ويظهر الخرف في الحالات المتأخرة، ويتحول المريض إلى ما يشبه شبحاً محطماً يقبع في فراشه. ويُعد داء هنتنغتون واحداً من أكثر الأمراض الوراثية القاتلة شيوعاً. فهو يصيب واحداً من كل عشرة آلاف شخص تقريباً. وتنجم الأعراض الجسدية والنفسية من تنكس (تموت وتحلل) عصبونات الجسم المخطط في الدماغ؛ منطقة عميقة تشكل جزءاً من بنية العقدة القاعدية basal ganglia (الشكل 7.4). وتضبط عصبونات الجسم المخطط أوامر الحركة الآتية من قشرة الدماغ المستحدثة المحركة. وباعتلال هذه العصبونات تصبح الحركات لا إرادية.

ويقع جين هنتنغتون في ذروة الصبغي رقم 4. وتجدر الإشارة إلى أن فقدان قمة الصبغي رقم 4، يتسبب بحدوث مرض وراثي وخيم ونادر جداً، هو متلازمة "ولف-هيرشورن" Wolff-Hirshhorn، التي تبدى بتشوه كبير يصيب الرأس (بما في ذلك الدماغ)، وبعيوب تتناول الوجه والقلب؛ تنجم كلها عن تنام جنيني غير سوي، ويقضي المصابون بسن مبكرة. والغريب في الأمر أن متلازمة "ولف-هيرشورن" لا تتوافق مع حدوث كوريا هنتنغتون (حركات الرقص اللاإرادي)، مع العلم بأن الخبن deletion (الحذف) الذي يتناول قمة الصبغي الرابع، يتناول أيضاً جين هنتنغتون. وعلى ما يبدو لا يعيش أصحاب متلازمة "ولف - هيرشورن" عدداً من السنوات يكفي لاستنتاج الخلل الوظيفي الذي يسببه البروتين هنتنغتون.

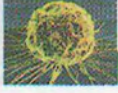




الشكل 7.4. صورتان لمقطعين عرضيين لدماغ إنسان سوي (اليسار) وآخر مريض بداء هنتنغتن. وكما يتضح من هذين المقطعين، فإن التخریب في حال مرض هنتنغتن يتناول بصورة رئيسة الجسم المخطط *stratum*؛ بنية في عمق الدماغ تشكل جزءاً من بعض يسمى العُقْد القاعدية *basal ganglia*. يبدو الجسم المخطط كاملاً وسليماً في دماغ شخص توفي لأسباب لا علاقة لها بمرض هنتنغتن. بينما يبدو منكشأً في دماغ شخص توفي مريضاً بداء هنتنغتن (اليمين). [عن E. كاتانيو وزملائه، "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 19، العددان 5/4، إبريل / مايو، ص. 26 - 31 (2003)].

وكما سبق أن عرضنا، فإن الجين هنتنغتن يرمز البروتين هنتنغتين الذي ينتهي نُزلاً (النهائية الكاربوكسيلية اليمنى؛ أي  $3' \Rightarrow 5'$  بالثلاثية CAG التي ترمز الحمض الأميني الغلوتامين). وتكرر هذه الثلاثية في الأشخاص الأسوياء ما بين 9 مرات و 35 مرة. وتعرف هذه الظاهرة بالتأثرة الجزيئية *molecular stutter*؛ ظاهرة تحدث أيضاً فيما يتعلق بجينات أخرى؛ مسببة أيضاً أمراضاً تنكسية ذات درجات متفاوتة من الخطورة. ولكن هذه التأثرة الجزيئية تمتد في داء هنتنغتن بألية جزيئية معروفة (الشكل 4.8)، لتصل في بعض الحالات النادرة إلى 250 مكرراً. فإذا كان لدى المرء 39 مكرراً من هذه الثلاثية المرمزة للغلوتامين، فهناك احتمال وسطي قدره 90 في المئة أن يظهر الاختلال العقلي في سن الخامسة والسبعين. وإذا كان هنالك 40 مكرراً، تظهر أعراض المرض وسطياً في التاسعة والخمسين. وإذا كان هنالك 41 مكرراً، فإن أعراض المرض تظهر وسطياً في الرابعة والخمسين. وإذا كان هنالك 42 مكرراً، فإن أعراض المرض تظهر وسطياً في السابعة والثلاثين<sup>1</sup>. وتتراكم هذه المكررات (التأثرت) في الأجيال التالية. فكلما كان الأسلاف مصابين أكثر بالداء، كلما ظهرت الأعراض في أعمار مبكرة أكثر.





ولكن كيف تؤدي هذه المكررات إلى تنكس عصبونات الجسم المخطط، وربما أخرى غيرها؟ هنالك فرضيتان لتفسير ذلك. فكثير من الباحثين يرى أن البروتين هنتنغتين الذي يحوي أكثر من 39 ثمالة غلوتامين مكررة، تلتصق جزيئاته ببعضها ببعض، وتشكل كُداسة aggregate تقتل الخلية العصبية. وربما تلتصق هذه الجزيئات المريضة بجزيئات هنتنغتين سوية، فتتشكل الكُداسة، ويتموت العصبون. وترى الفرضية الثانية أنه بمجرد أن تجاوز عدد ثمالات الغلوتامين 39 ثمالة، فإن الجزيء يفقد ببساطة وظيفته، ويتسبب في نهاية الأمر بموت الخلية.

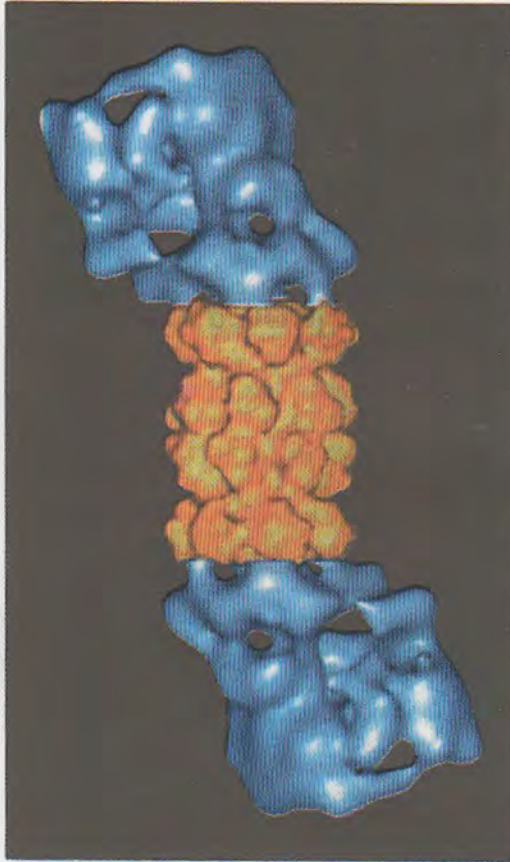
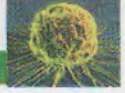
ولكن بغض النظر عن آلية قتل عصبونات الجسم المخطط - وربما عصبونات بنى دماغية أخرى أقل وضوحاً - هنالك ثلاث ملاحظات تشهد كلها على مدى "خبث" هذا البروتين المريض أو الشاذ.

1. توجد في كل خلية تقريباً بنية معقدة، وظيفتها الوحيدة التخلص من البروتينات الشاذة، أو الطافرة، أو التي حققت شكلاً فراغياً ثلاثي الأبعاد خاطئاً، أو البروتينات الهرمة التي أصابها البلى. وتعرف هذه البنية بالبروتيازوم Proteasome (الشكل 4.9)، ويشكل جزءاً من نظام ضبط الجودة الخلوي. يوسم البروتين الذي حُكم عليه بالفناء ببروتين آخر هو اليوبيكويتين ubiquitin، الشائع بكثرة في الخلايا كلها. تقوم عندئذ مجموعة إنزيمات متخصصة بنقل البروتين المشؤوم



الشكل 4.8. مخطط ترسمي لآلة توسع مكرر الثلاثية. يمكن للتسلسل الذي يتألف من مكررات ترادفية لثلاثية ما (ثلاثة أسس - نكليوتيدات - مُرْمَزة أو مكودة لحمض أميني ما) أن يتوسع نتيجة تشكل عروة (الأحمر) تبرز من تسلسل المكررات الأساس، وتتوسع إلى ما لا نهاية بتكرار الثلاثية قبل نقطة استهلال التنسخ. لاحظ بروز العروة التي تتألف من ثلاثة مكررات للثلاثية CAG التي ترمز (تكود) الحمض الأميني الفلوتامين. لقد نشأت هذه العروة دون أن تتسبب في تمزق التسلسل الأساسي المؤلف من ستة مكررات للثلاثية CAG (الأحمر) قبل نقطة تفرع شريطي DNA (نقطة استهلال التنسخ، التسلسلات ضمن الدائرة). إن ظاهرة التوسع عن طريق تشكيل دائرة أو عروة في مسار تفاعل ما - دون أن يحدث أي خلل أو تمزق في النقطتين المخوصرتين للدائرة - هي ظاهرة عامة كنا قد عرضنا لها في ما سبق (يُرجع إلى التفاعل السلسلي للبوليميراز، الشكل C.2.3). [عن المرجع 13، ص. 773].





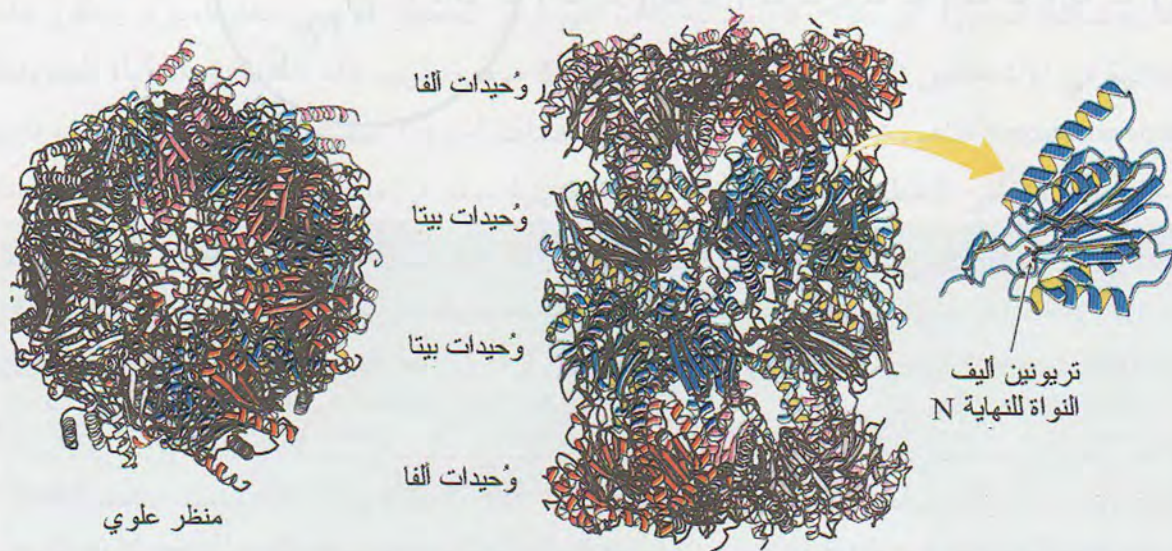
قلنسوة

بروتيازوم

قلنسوة

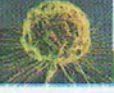
نقلًا ميكانيكيًا وتدرجيًا،  
وتدخله في النهاية في  
البروتيازوم، الذي يشبه  
النفق، حيث تقوم إنزيمات  
أخرى بتقطيع البروتين  
الموسوم للموت إلى شدف،  
ثم إلى حموض أمينية فرادى.  
وتعمل هذه الإنزيمات  
الأخيرة داخل نفق البروتيازوم  
(الغرفة المشؤومة) (الشكل  
10.4) كما كانت تعمل  
سكاكين المخلعة في القرون  
الوسطى بتقطيعها المحكوم  
عليه بالموت. إن بروتين  
الهنينغتين يتمرد على هذا  
النظام تمرداً كلياً (انظر، من  
أجل دراسة مفصلة لبنية  
البروتيازوم ووظيفته، المرجع  
4، ص. 374-376).

الشكل 9.4. القسم A. مخطط ترسمي للبروتيازوم S 26. يتم وضع  
قلنسوة كتلتها S 19 (الأزرق الرمادي) في كل من النهايتين الطرفيتين  
لوحدية تحفيزية كتلتها S 20، فيتشكل البروتيازوم. [عن المرجع 13،  
ص. 637].



الشكل 9.4. القسم B. مخطط مولد بالحاسوب لتحليل طراز بنية قسم البروتيازوم ذي الكتلة S 20 بتقنية انعراج





← الأشعة السينية. يتألف هذا القسم من 28 وحدة مماثلة (الوحدات ألفا بالأحمر، والوحدات بيتا بالأزرق)، تترتب في أربع حلقات؛ تتألف كل حلقة منها من سبع وحدات. إن بعض وحدات بيتا - وأبرزت بالأصفر - تشتمل على المواقع الفعالة لإنزيمات البروتياز (حلمة - تقطيع - البروتين) في النهايات الأمامية للسلاسل الببتيدية. يظهر في المنظر العلوي التناظر السباعي للبنية. [عن المرجع 13، ص. 637].



الشكل 10.4. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب لتحليل طراز بنية اليوبيكويتين الرباعي بانعراج الأشعة السينية. ترتبط أربع جزيئات من اليوبيكويتين بواسطة ثلاث روابط ببتيدية إسوية isopeptide. وتمثل هذه الوحدة رباعية البنية الإشارة الأولية لبدء حدوث التدرك - التقويض - وذلك عندما يتم ارتباطها بالبروتين الهدف المؤهب للتدرك. [عن المرجع 13، ص. 636. انظر أيضاً الشكلين المهمين 20.10 و 21.10].

2. إن بروتين الهنتغتين يمنع أيضاً تفعيل شلال إنزيمات الكاسباز caspases (التي سنعرض لها لاحقاً) في الكوندرديات mitochondria، كي لا تُضحي الخلية بنفسها في سبيل إنقاذ العضو الذي تشكل جزءاً منه. فلا تستموت (تنتحر) الخلية المصابة. إن شلال إنزيمات الاستموات apoptosis (إنزيمات الكاسباز)، الذي يُفعل في كل خلية يمكن أن يسبب بقاياها أذى للجسم، إن هذا الشلال لا يعمل في عصبونات الجسم المخطط التي بدأت تُراكم بروتين الهنتغتين المرضي.

3. إن جين الهنتغتين موجود في الخلايا المنواة كلها، فلماذا لا يُفعل إلا في عصبونات مهمة لتنسيق الإشارات الواردة من القشرة المستحدثة المحركة للدماغ، وهي عصبونات الجسم المخطط؟ سؤال ربما يُجاب عليه مستقبلاً.

وأخيراً، تجدر الإشارة إلى الملاحظة التي أوردناها منذ قليل، وتعلق بالانتقاء الطبيعي والضغط التطوري، معلمان مهمان فيما يعرف بالتنافس التطوري. فإذا كان على هذين المعلمين استبعاد الأفراد



الأقل تلاؤماً، لماذا يحدث العكس تماماً فيما يتعلق بمرض فقر الدم المنجلي وداء هنتنغتن (وفي أمراض أخرى)، ويكون الأفراد أكثر خصوبة من الأسوياء؟ أعتقد أنه قد يكون من المفيد أن نبحث عن الإجابة على هذا التساؤل في نظرية التطور الموجه ذي المعنى (في تفاعل ربيطة - مستقبل للتسابق إلى الحصول على ثابتة ترابط أعلى -  $K_a$ ) نظرية عرضنا لها غير مرة.

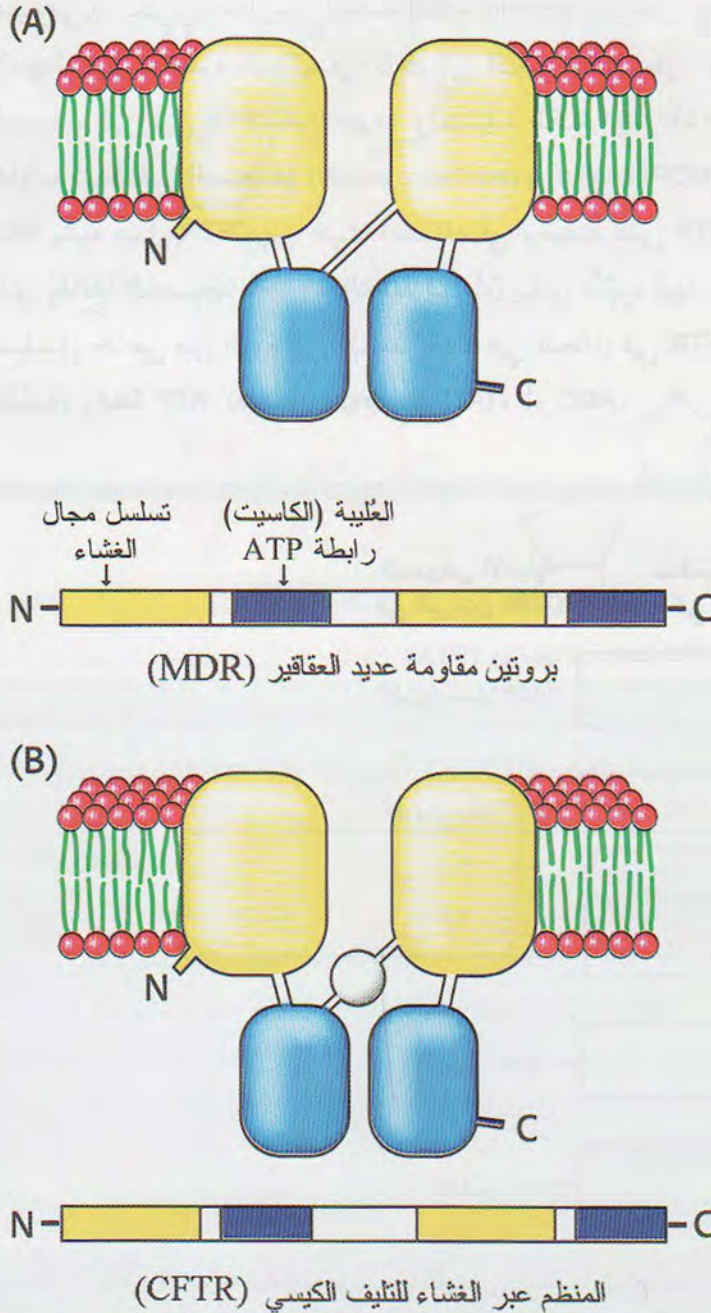
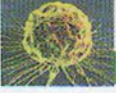
#### 4. 4. جين التليف الكيسي

يُعدُّ التليف الكيسي (اللُّزاج المُخاطي) واحداً من أكثر الأمراض الجينية شيوعاً في بلاد الشمال<sup>36</sup>. إن طفلاً واحداً من أصل 2 500 طفل في البلدان الغربية إعراضياً (يحمل تقليدياً نسختين من الجين المعيب - المريض)، وأن خمسة في المئة من الأمريكيين لا إعراضيين؛ أي يحمل الواحد منهم تقليدياً نسخة واحدة من الجين الطافر، إنما لا يُظهر أعراض المرض. وتبدي الأعراض بإفرازات مخاطية لزجة، غليظة القوام، تسد المسالك التنفسية، والقنوات الصفراوية الدقيقة للكبد، وأقنية البنكرياس، والأقنية التناسلية. كما يمكن للأمعاء الدقيقة أن تسد ببراز غليظ القوام. وبالنظر إلى أن هذه المسالك وهذه الأقنية كلها مبطنة بطبقة من الخلايا الظهارية epithelial، فإن هذا يعني أن الخلل يصيب هذه الخلايا حصراً. وبالفعل، فلقد بينت الأبحاث أن هذه الخلايا الظهارية تحوي في أغشيتها أقنية، تنظم دخول أيونات الكلور (على شكل كلوريد؛ أي ملح الكلور) داخل الخلية، كما تنظم خروجها من هذه الخلايا. وينجم التليف الكيسي عن خلل يصيب هذا التنظيم، فيقل إفراز أملاح الكلوريد والسوائل المرافقة.

وتنفتح القناة على سطحي الخلية الظهارية الخارجي والداخلي؛ على شكل مَسَمَّ pore يشكل نهايتي القناة. وتتألف هذه القناة من جزيء بروتيني، يعرف بمنظم الإيصالية عبر الغشاء في التليف الكيسي cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). ويعمل CFTR (الشكل 4. 11) كمنظم لحركة أيونات الكلور والسوائل المرافقة لهذه الأيونات اعتماداً على ثالث فسفات الأدينوزين (ATP)؛ الحامل الرئيس للطاقة على شكل طاقة كيميائية. وبالنظر إلى النقص الشديد في إفراز أيونات الكلور والسوائل المرافقة لها في الأقنية التي تبطنها الخلايا الظهارية، فإن قوام المفرزات المخاطية لهذه الخلايا يصبح لزجاً غليظاً؛ الأمر الذي يسبب في النهاية انسداد المسالك التنفسية وأقنية الكبد والبنكرياس والجهاز التناسلي، وحتى الأمعاء الدقيقة. وبطبيعة الحال، فإن هذه الانسدادات تتسبب في إخماجات خطيرة وعقم تناسلي، وتتطلب أحياناً (وبخاصة في حالة الأمعاء الدقيقة) تدخلاً جراحياً.

يوجد الجين الذي يرمز البروتين CFTR في الثلث الأخير من الذراع الطويلة للصبغي السابع. وتحدث الطفرة التي تسبب التليف الكيسي نتيجة خطأ يرتكبه إنزيم بوليميراز DNA (الإنزيم الذي





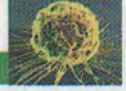
الشكل 4.11. مخطط ترسمي لنواقل ABC. يتماثل بروتين مقاومة العقاقير المتعددة MDR مع بروتين منظم الإيصالية عبر الغشاء في التليف الكيسي CFTR بكونهما يتألفان من مجالين غشائيين، ومجالين رابطتين يطلق على كل منهما الكاسيت (العُلية) رابطة ATP، أو - ATP binding cassette (ABC). [عن المرجع 13، ص. 351].

يقوم بتنسخ - تكرار - DNA؛ أي يصنع من كل شريطة من شريطي حلزون DNA المزدوج شريطة متممة لها). فعوضاً عن قراءة الثلاثيات على التعاقب الحمض الأميني الإيزولوسين رقم 507، والفينيل ألانين رقم 508، والغليسين رقم 509، والفالين رقم 510، عوضاً عن قراءة هذا التسلسل بشكله السابق السوي، يقرأ الإنزيم AT من الثلاثية الأولى و T الثالثة من الثلاثية الثانية، قافزاً على C الثالثة من الثلاثية الأولى و TT من الثلاثية الثانية؛ أي يحذف (بخبن) الإنزيم ثلاثة نكليوتيدات، هي CTT، ثم يتابع على نحو صحيح. إن الثلاثية المحذوفة (المخبونة) ترمز في البروتين CFTR الحمض الأميني الفينيل ألانين رقم 508 (الشكل 4.12)، الذي هو أساسي لربط ATP إلى CFTR. وكما هو معروف، فإن ATP أساسي كمصدر للطاقة لحركة أيونات الكلور، فيفقد المنظم؛ أي CFTR، وظيفته في نقل أيونات الكلور والسوائل المرافقة لها، وبخاصة الماء.

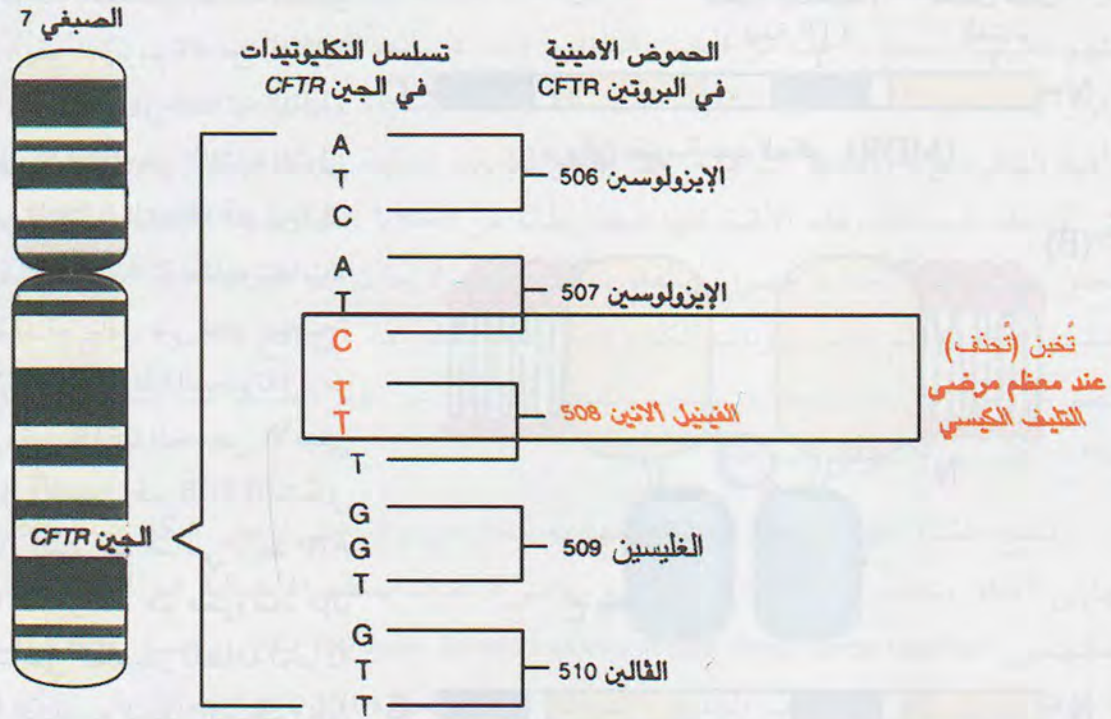
وتجدر الإشارة إلى أن مرضى التليف الكيسي أو اللزاج المخاطي اللاإعراضيين (من تكون لديهم

نسخة واحدة من الجين المعيب؛ أي متغايري الزيجوت)، والإعراضيين (من يكون لديهم نسختان من هذا الجين؛ أي متماثلي الزيجوت، مع الأخذ بالاعتبار في الحالتين كليهما موضوع التبصيم



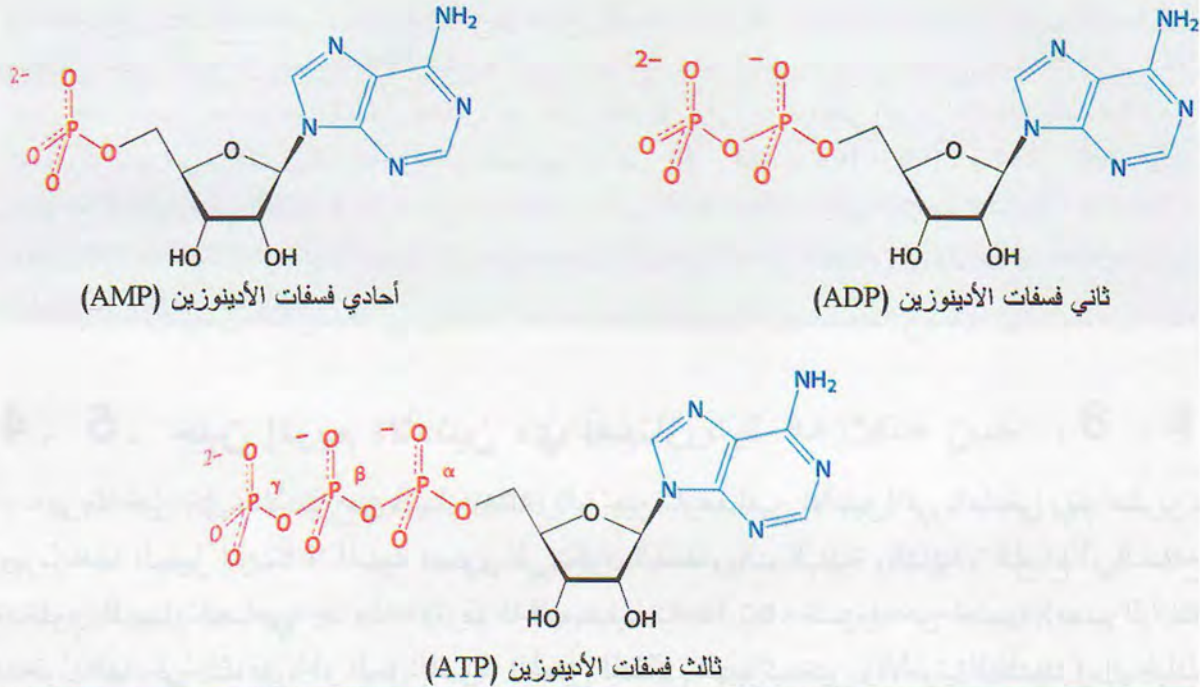


الجينومي)، يكونون مقاومين للحمى التيفية typhoid وللزحار dysentery والأمراض الأخرى التي تسبب الإسهال. وربما يعود السبب في ذلك إلى التغير الذي يطرأ على وظيفة أقمية الخلايا الظهارية نتيجة ما يصيب البروتين CFTR من جهة، وللتشابه الكبير بين هذا البروتين وبروتين آخر، يعرف ببروتين مقاومة العقاقير المتعددة (MDR) multidrug resistance protein (يرجع إلى الشكل 4. 11). إن عمل MDR يشبه عمل CFTR من حيث اعتماده في وظيفته على ATP. إن وظيفة MDR تتمثل بضخ العقار - الذي يُعالج الجسم به - خارج الخلية قبل أن يبدي تأثيره فيها. وتكون عملية الضخ منوطة بارتباط ATP بتسلسل خاص من البروتين (تماماً كما هي الحال في CFTR)، ويعرف هذا التسلسل بالكاسيت (العُلية) رابطة ATP (ATP binding cassette)، أو ABC.

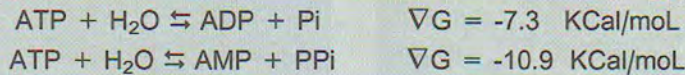


الشكل 12.4. القسم A. مخطط ترسمي للصبغي السابع البشري حيث يظهر الجين الخاص بالتليف الكيسي، وكذلك تسلسل النكليوتيدات في القسم الأخير من الجين (النكليوتيدات المُرْمَزة - المُكَوَّدة - للحموض الأمينية في بروتين منظم الإيصالية عبر الغشاء في التليف الكيسي CFTR) وهي التالية: الإيزولوسين رقم 506 حتى الفالين رقم 510. لاحظ أن الطفرة المسببة للتليف الكيسي تنتج عن خبن (حذف) جزئي للثلاثية TTT المُرْمَزة (المكودة) للحمض الأميني الفينيل ألانين رقم 508. ويحدث هذا الخبن نتيجة خطأ يرتكبه إنزيم بوليميراز DNA المسؤول عن تنسخ هذا الحمض في الطور S من الدورة الخلوية. إذ إن الإنزيم يهمل جزئياً في حالة الطفرة الثلاثية CTT (الأحمر)، وينتسخ الثلاثية ATT، عوضاً عن أن ينتسخ في الحالة السوية الثلاثية ATC، انظر النص. [عن J.M. "ويلش" و E.A. "سميث" "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 12، العدد 10، أكتوبر / تشرين الأول، ص. 42 - 49 (1996)]،





الشكل 12.4. القسم B. مخطط ترسمي لصيغ كل من ثالث فسفات الأدينوزين (adenosine triphosphate (ATP) المصدر الرئيس للطاقة البيولوجية، وثاني فسفات الأدينوزين (adenosine diphosphate (ADP)، وأحادي فسفات الأدينوزين (adenosine monophosphate (AMP). تتألف هذه الأدينيلات (باعتبارها الملح الفسفاتي لحمض الأدينيل) الثلاث من أساس الأدينين (الأزرق)، وثالث - tri، أو ثاني - di، أو أحادي - mono الفسفات (الأحمر). يرمز تقليدياً إلى ذرة الفسفات بالرموز ألفا وبيتا وغاما وذلك من داخل الجزيء باتجاه الخارج على التعاقب. إن الطاقة البيولوجية الرئيسة؛ أي أكثر من 95 في المئة من الطاقة اللازمة لإنجاز الفاعليات الحيوية كافة (بدءاً من التفاعل الكيميائي البسيط ماص الحرارة endothermic الذي يتم داخل الخلية إلى عمليات التفكير واختزان المعلومات والتذكر والإبصار والسمع حتى الحركة والركض، وهلمّ جرّاً)، يشتق من حلمة ATP إلى AMP وفسفات لا عضوية (Pi) بوساطة إنزيم ثالث فسفاتاز الأدينوزين adenosine triphosphatase وبوجود أيونات المغنيزيوم الشائبة ( $Mg^{2+}$ ). ويتم في الشروط البيولوجية السوية (داخل الخلية) تحرر 12 كيلو كالوري بالمول الواحد (أي جزيء غرامي واحد في اللتر من ATP). أما نظرياً، فإن تفاعلي الحلمة يحرران 2.18 كيلو كالوري بالمول، وذلك وفقاً للتفاعلين التاليين:



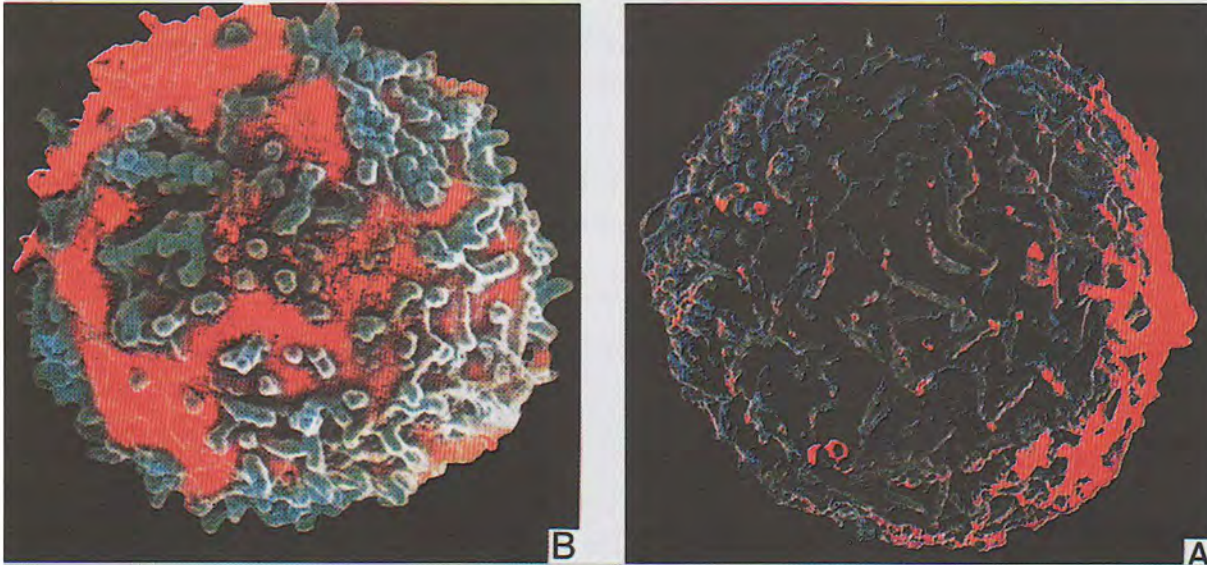
ترمز Pi إلى الفسفات اللاعضوية، و PPI إلى البيروفسفات (الفسفات النارية)، و G إلى الطاقة الحرة free energy المفيدة في إنتاج عمل ما، أو طاقة غيبس Gibbs (من Josiah Willard Gibbs، 1839 - 1903، الذي درس العلاقة بين الأنتروبية entropy وقانوني الترموديناميك الأول والثاني، وأوضح في العام 1878 مفهوم الطاقة الحرة المفيدة في إنتاج عمل ما). ويتم تركيب ATP كحامل رئيس للطاقة البيولوجية في الكونديريات في حقيقيات النوى، ولكن يمكن أن تتشكل في بدائيات النوى (الإشريكية القولونية مثلاً) نتيجة حركة المحرك الدوراني الموجود في غشاء الجرثوم بفعل تدرج من بروتونات الهيدروجين من خارج الجرثوم إلى داخله. إن شكل ATP، سواء في بدائيات النوى (المحرك الدوراني)، أو في حقيقيات النوى (حيث يتم في الكونديريات قرن تفاعل أكسدة أو حرق الغذيات -



← السكاكر على وجه التخصيص - بأكسجين التنفس بتفاعل الفسفرة؛ إن هذا الشكل كان مسؤولاً بصورة أساسية عن انفصال الجمل الحية عن الجمل اللاحية (بتوسط الفيروسات كما يعتقد البعض)، بتمرد الجمل الحية على الأنثروبوية، وسير هذه الجمل بعكس هذا المبدأ. يمكن، من أجل تفاصيل أوفى عن تفاعلي اقتران الأكسدة والفسفرة وعن المحرك الدوراني والأنثروبوية، الرجوع إلى المرجع 4، ص. 80 - 83، و 194 - 198، و 283 - 290. وإلى المرجع 2 والوارد في الشكل A.2.4 من هذا الكتاب، ص. 186 - 188، وإلى المرجع 13، ص. 11 - 13، و ص. 376 - 380. كما يمكن الرجوع، من أجل تفاصيل أوفى عن المحرك الدوراني في الإشريكية القولونية، إلى الشكل L.1.2 من هذا الكتاب.

#### 4. 5. جين إنزيم الأدنين دي أميناز

يوجد جين إنزيم الأدنين دي أميناز (ADA) (أو جين نازعة أمين الأدنين) في الصبغي رقم عشرين، ويرمز هذا الجين إنزيماً ذا أهمية قصوى في تكون اللمفاويات البائية والتائية، الذراع أو السلاح الخلوي للجهاز المناعي. إن هذا الإنزيم ذا التصنيف EC 3.5.4.2، مسؤول عن حلمهة (فصم الرابطة بدخول الماء في التفاعل، أو الحل بالماء) الأدنين ليتشكل الهيبوكسنتين والأمونيا (النشادر). إن غياب هذا الإنزيم، يتسبب بفقدان الخلايا المناعية البائية والتائية (الشكل 4.13) (انظر، من أجل وظائف هذه الخلايا، المرجع 4، ص. 298-303)، وتنجم عن ذلك أعراض يعرف مجموعها بالعوز المناعي المتضام الوخيم severe combined immno deficiency (SCID)، ويموت الطفل - بسبب نقص المناعة الشديد - في سنواته الأولى. ويحدث فقدان الخلايا اللمفاوية البائية والتائية بسبب تراكم مستقبلات



الشكل 4.13. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية بائية (A)، وأخرى تائية (B). لاحظ بروزات الغشاء البلازمي التي تحمل مستقبلات عديدة ذات وظائف مختلفة (انظر، من أجل تفاصيل أوفى تتعلق بالمستقبلات وبناء الاستجابة المناعية، المرجع 4، ص. 298 - 303). [القسم A عن - Mackay, I. R. Science 284, 269 (1999). القسم B عن - Bach, J. F. La Recherche 326, 48 - 53 (1999). انظر أيضاً الشكل 10.32].





النكليوتيدات (لا تتم حلمهة الأدينين إلى هيبوكسنتين)، التي تكون سامة جداً للتأثيرات، وبدرجة أقل للبائيات، الأمر الذي يؤدي في النهاية إلى انهيار الجهاز المناعي<sup>37</sup>. ولحسن الحظ، فإن عوز ADA نادر جداً؛ أي أن الطفرة ليست طفرة منشئة.

لقد ذاع صيت جين ADA بسبب المعالجة الإنزيمية والجينية في أيلول (سبتمبر) من عام 1990 لفتاة في الثالثة من العمر مصابة بعوز ADA وبأعراض SCID. والفتاة هي "أشانتي دي سيلفا" Ashanthi Desilva. هذا، وسنعود إلى موضوع المعالجتين الإنزيمية والجينية لهذا المرض في الفصل الثامن من هذه الدراسة.

#### 4. 6. جين متلازمة ليش - نيهان

كما هي الحال في داء هنتنغتن، فإن متلازمة "ليش - نيهان"، توضح كيف أن إصابة خلايا عصبية معينة في الدماغ، تؤدي إلى تغير كبير في السلوك النفسي للمريض. كما أن متلازمة "ليش - نيهان" تبين لنا أن غياب إنزيم واحد فقط - كما هي الحال في عوز المناعة المتضام الوخيم، حيث يتم غياب إنزيم الأدينوزين دي أميناز - له تأثير مدمر للجسم بكامله. أضف إلى ذلك، أن متلازمة "ليش - نيهان" تنفرد في البرهان على أن الفروق بين الإنسان والثدييات الأخرى ليست مجرد فروق كمية في عدد الجينات، بل هي أبعد من ذلك بكثير (كما سنعرض في الفصلين الثامن والتاسع من هذه الدراسة)، ذلك أن تعطيل knock out الجين المرمز للإنزيم الذي يسبب غيابها هذه المتلازمة ذات الأعراض الرهيبة في الإنسان؛ إن تعطيلها في الفأر لا تنجم عنه أي عواقب<sup>38</sup>.

وتنجم متلازمة "ليش - نيهان" أساساً عن خمس طفرات نقطية في الجين المعني: اثنتان في الأكسون الثاني، وطفرة واحدة في الأكسون السادس، واثنان في الأكسون السابع؛ ذلك أن الجين يتألف من تسعة أكسونات. كما يمكن للمتلازمة أن تنشأ أيضاً - بالإضافة إلى الطفرات السابقة - من خبن (حذف) جزئي أو كلي للجين، ومن غرز تسلسلات من DNA غريبة عن الجين، ومن تضاعف تسلسلات من الجين نفسه. إن منشأ المتلازمة متعدد إذا. ويقع هذا الجين على الصبغي الجنسي X، ويورث كخَلَّة صاغرة<sup>2</sup>.

ويرمز الجين إنزيمياً، يعرف تقنياً بترانسفيراز (ناقلة) فسفوريبوزيل الهيبوكسنتين - الغوانين hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT)، أحد الإنزيمات الأساسية للتركيب الحيوي للنكليوتيدات<sup>13</sup>. وبدهي أن يؤدي غياب هذا الإنزيم إلى تراكم المركبات المتوسطة intermediates التي تتشكل في السبيل الاستقلابي. وتبدي الأعراض المدمرة لهذا الغياب (والطفل في عامه الثاني أو الثالث) برقص كنعي (حركات تشنجية مميزة) choreoathetosis، وضرب الرأس ضرباً شديداً بالأجسام الصلبة (وبخاصة الجدران)، وبالتشويه (التمثيل) الذاتي بالجسم: كقضم الأصابع والشفتين ومضغها، واقتلاع العينين. ويظهر على الطفل المريض تخلف عقلي وسلوك عدواني ضد الآخرين. وترتفع البولة في الدم ارتفاعاً واضحاً مما يؤدي إلى تشكل حصي في الكلوة في السنوات الأولى من العمر. ويستتبع ذلك ظهور النقرس في السنوات التالية.





وتتمثل العواقب الكيميائية الحيوية للغياب شبه الكلي للإنزيم HGPRT بارتفاع تركيز مستقلب متوسط هو 5- فسفوريبوزيل -1- بيروفسفات 5-phosphorybosyl-1-pyrophosphate (PRPP)، وبزيادة كبيرة في معدل التركيب الحيوي للبورينات (الأدينين والغوانين) بواسطة المسلك الجديد *de novo pathway*، وإنتاج زائد جداً من البولات (أملاح البولة). وتبقى العلاقة بين غياب هذا الإنزيم وبين الاضطرابات العصبية عصبية على التفسير. وعلى ما يبدو، فإن تراكم المركبات الاستقلابية المتوسطة يغدو ساماً، ويسبب إتلاف عصبونات معينة في الدماغ. ومن المذهل حقاً أن يتسبب غياب إنزيم واحد فقط بالسلوك الشاذ، والتشويه الذاتي الرهيب للجسم، والعدوانية الشديدة تجاه الآخرين. ومما لابس فيه، فإن علم النفس سيفيد كثيراً من تعرف الأسباب الجزيئية لهذه الاضطرابات العقلية. وكما سبق أن أشرنا، فإن غياب هذا الإنزيم (أي تعطيل جين متلازمة "ليش - نيهان") في الفأر، لا يؤدي إلى حدوث المرض. فالفرق إذاً بين جينوم الإنسان والثدييات الأخرى (الفأر مثلاً)، هي فروق نوعية، وكيفية خاصة<sup>38</sup>، وذات علاقة أساسية ببنية RNA ووظيفته، من الناحيتين الكيفية والكمية. ولا تتعلق هذه الفروق لا بعدد النكليوتيدات المشكلة للجينوم، ولا بعدد الجينات، ولا حتى بتراتبها (انظر الفقرة 7.3، والفصول 8-12 من هذه الدراسة).

#### 4. 7. الجين p53

يعرف الجين p53، أو البروتين P53 الذي يرمزه هذا الجين بحارس الجينوم (وأحياناً الملاك الحارس للجينوم)، لأنه يسهر على سلامة الجينوم إما بالعمل المخلص على تصليح ما يعطب منه (وإذا لم يتمكن بسبب فداحة العطب، يأمر باستموات apoptosis الخلية المصابة؛ فيضحي بها من أجل سلامة الجينوم الكلي؛ أي الجسم بكامله). وإمّا بكبت عمل الجينات الورمية البدئية protooncogenes، التي قد تحاول تحويل الخلية السوية إلى خلية ورمية (غالباً سرطانية). لذلك يعرف أيضاً الجين p53، أو البروتين P53، بعامل كبت الأورام.

اكتشف الجين p53 عام 1979، ويقع في الذراع القصيرة للصبغي السابع عشر. ولا بد، من أجل تبيين الدور الذي يؤديه هذا الجين بتركيبه للبروتين P53، أن نوضح العلاقة بين هذا الجين وبين السيورورات التالية: الدورة الخلوية، والاستموات الخلوي، وفعل الجذور الحرة، وفاعلية الجينات الورمية البدئية، وتفعيل إنزيمات الكاسباز، وارتباط بروتين اليوبيكويتين ubiquitin بالبروتين P53 (أو يوبيكويتنة ubiquitination هذا البروتين). [انظر، من أجل وظيفة البروتين P53، وتأثير الجذور الحرة، المرجع 4، ص. 194. ومن أجل الدورة الخلوية والاستموات الخلوي وإنزيمات الكاسباز المرجع 4، ص. 294-296، وص. 338-342، وص. 374-377. ومن أجل دور بروتين اليوبيكويتين في وسم البروتينات الأخرى للموت (أو اليوبيكويتنة)، وكذلك بنية البروتيازوم ووظيفته، المرجع 4، ص. 374-377 أيضاً].

وكما هو معلوم، فإن خلايا الجنين تنقسم باستمرار، لتشكل نسيج الجسم وأعضائه. وخلايا جنين الإنسان تنقسم في معظمها قرابة 45 مرة، لتعطي مئة ألف مليار (10<sup>14</sup>) خلية؛ تشكل الجسم البالغ.



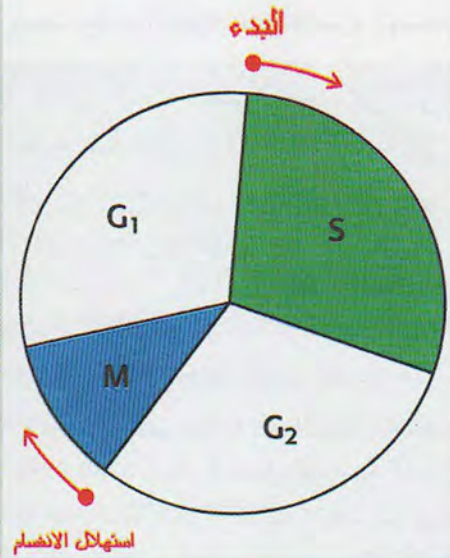


ومع أن القسم الأعظم من هذه الخلايا يتميز ليشكل الأنماط الخلوية المختلفة (يوجد في جسم الإنسان قرابة 42 ألف نمط خلوي مختلف)، التي تكوّن نسيج الجسم (يحتوي الجسم أكثر من ثمانمئة نسيج مختلف) وأعضائه، فإن التمايز يترك في كل نسيج خلايا جنينية احتياطية، تعوض عن الخلايا التي تستموت (يتألف دماغ الإنسان مما يقرب من عشرة آلاف مليار خلية، تستموت فيه في كل دقيقة ملايين الخلايا، فتعوض عنها هذه الخلايا الاحتياطية غير المتميزة - الجنينية). وتعرف هذه الخلايا بالخلايا الجذعية stem cells، التي يعوّل على عزلها من الجسم وتنميتها في المختبر، ثم إعادتها إلى الجسم نفسه، في معالجة كثير من الأمراض المستعصية، كداء السكري وباركنسون والاحتشاء القلبي، وكل مرض تستموت فيه الخلايا، فيعوض عنها بخلايا جذعية؛ موضوع سنعرض له في الفصل العاشر من هذه الدراسة (انظر، من أجل دراسة الخلايا الجذعية، المرجع 4، ص. 391-396).

أمّا فيما يتعلق بالدورة الخلوية، فإنها تتألف من أربعة أطوار؛ هي:

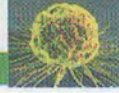
1. الفضة G1 (من gap)، وتكون الخلية قد غادرت طور الانقسام، وتذهب - بتركيبها للحموض النووية الريبية RNA(s) والبروتينات - للطور التالي؛ الطور S.
2. الطور S (من تركيب synthesis)، حيث يتم تركيب DNA؛ فتضاعف كميته.
3. الفضة G2، حيث تذهب الخلية للدخول في الطور التالي؛ طور الانقسام. وتكون كل عضيات الخلية وجزيئاتها قد تضاعفت في نهاية هذا الطور، لتتوزع بالتساوي على الخليتين الابنتين.
4. الطور M (من انقسام mitosis)، حيث يتقاصر الكروماتين إلى أكثر من 25 مرة من طوله، وتشكل الصبغيات، وتنقسم الخلية إلى خليتين ابنتين؛ تحوي كل واحدة منهما المكونات نفسها تقريباً التي كانت تحويها الخلية الأم (الشكل 14.4).

الشكل 14.4 القسم A. مخطط ترسمي مبسط لدورة خلوية نمطية في حقيقيات النوى. يجب أن يتم تركيب DNA في الطور S، وانقسام الخلية في الطور M على نحو من التناسق غاية في الدقة. ويفصل الطورين S و M في الزمن الفضوتان G1 و G2. يتم في الفضة G1 نمو الخلية بتركيب البروتينات والمواد الأخرى، وبخاصة ما هو ضروري منها لتركيب DNA في الطور S. ويتم في الفضة G2 تأهب الخلية للدخول في طور الانقسام M كي تنقسم إلى خليتين ابنتين. وطالما بقيت الخلية في أحد أطوار الدورة، فإن أجلها لم يتحدد بعد (وهذا شأن الخلايا السرطانية، فهي بهذا المعنى خالدة). وما إن تنسحب الخلية في نهاية الانقسام النوعي من الدورة، وتصبح في الفضة صفر (G0)، حتى تبدأ بالتمايز (بتركيب البروتين الوظيفي أو البروتينات الوظيفية)، وتغدو قادرة على إنجاز وظيفة محددة. وليست

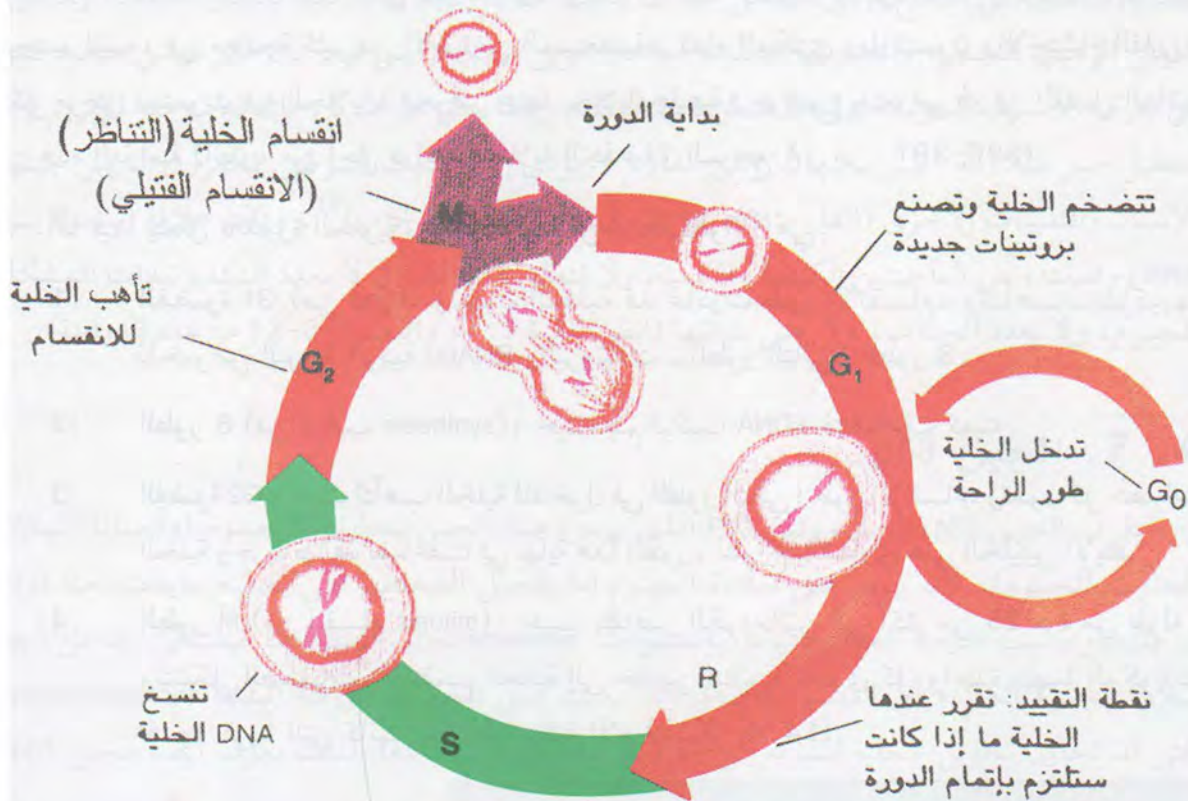


هذه الوظيفة سوى الخصائص الكيميائية الحيوية للبروتين التمايزي. إن انسحاب الخلية من الدورة ودخولها في G0





← يعني أن أجلها قد تحدد فعلاً. إن الخلية التي تدور في الدورة هي خلية غير وظيفية (انظر، من أجل تفاصيل أوفى عن العلاقة بين الانقسام والتمايز - السيروتان اللتان تتنازعان حياة الخلية ومصيرها - الفقرة 5.10). يرمز M إلى طور الانقسام mitosis، وG<sub>1</sub> إلى الفضة الأولى، وG<sub>2</sub> إلى الفضة الثانية، وS إلى طور تركيب (synthesis) DNA. وتجدر الإشارة إلى أن الطور M يتألف بدوره من أربعة أطوار، هي: الطور الأول prophase، والطور التالي metaphase، وطور الصعود anaphase، والطور الانتهائي telophase. [الشكل عن المرجع 13، ص. 764. انظر أيضاً المرجع 2، ص. 987].



الشكل 14.4 القسم B. مخطط ترسمي أكثر تفصيلاً من الشكل السابق لأطوار الدورة الخلوية. انظر، من أجل الرموز G<sub>1</sub> و G<sub>2</sub> و M و S الشكل السابق (A.14.4). يرمز R إلى نقطة التقييد حيث يؤدي توفر جزيئات معينة إلى إلزام الخلية بمتابعة الدورة الخلوية، في حين يسبب غياب هذه الجزيئات إلى عودة الخلية إلى طور التمايز الوظيفي أو الدخول في مرحلة الهجوع في حالة الخلايا الجذعية. إن كلا طوري التمايز والهجوع يعنيان انسحاب الخلية من الدورة ودخولها الطور G<sub>0</sub>. إن جسم الإنسان - ويتألف من قرابة مئة ألف مليار (أو 10<sup>14</sup>) خلية، تنتظم في أكثر من ثمان مئة نسيج، وفي أكثر من 40 ألف نمط خلوي - يحوي خلايا في الأطوار كلها، لكن معظم خلايا الجسم يقع في الفضة G<sub>0</sub> خارج الدورة. إن الغالبية العظمى من خلايا الفضة G<sub>0</sub> هي خلايا وظيفية متميزة حُدد أجلها. ولكن قلة من خلايا الفضة G<sub>0</sub> تكون هاجعة، إنما تسارع في حالات معينة إلى العودة إلى الدورة لتتقسم وتعوض عن الخلايا المستموتة أو التالفة. وهذه هي الخلايا الجذعية stem cells (انظر الفصل العاشر). [عن Weinberg, R. A. Sci. Am. 62 - 70, September (1992). لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 14، العددان 1 و 2، يناير / فبراير (كانون الثاني / شباط)، ص. 8 - 17 (1998)]. انظر، من أجل الأطوار الأربعة للانقسام الخلوي (الفتيلي)، الفقرة 5.10.





ولكن يمكن في أثناء الطور S أن تتكسر خيوط DNA، أو حلزوناته المزدوجة بفعل إما الأشعة المؤينة للماء، وبخاصة فوق البنفسجية والسينية وغاما (حيث يتأين الماء أولاً إلى  $H^+$  و  $OH^-$ ، فتعطي هذه أيونات الهيدرونيوم  $H_3O^+$ ، والأوزون  $O_3$ ، وجذور فعالة أخرى، تتسبب في تحطم الروابط الهيدروجينية بين أشفاج - أزواج - أسس DNA. أو بفعل الجذور الحرة free radicals، وعلى رأسها ذرات الأكسجين التي تحمل إلكترونات واحداً ( $O^-$ ). إن هذه الذرات ذات الطاقة التأكسدية العالية (التي تكفي لتكسير سلاسل DNA)، تهرب في أثناء عملية الفسفرة التأكسدية - حرق المواد الغذائية الأساسية؛ أي الغلوكوز على وجه التخصيص، وتشكيل الطاقة الكيميائية؛ أي ATP خاصة. أو بفعل مواد كيميائية (المواد المسرطنة) كالبنزوبيرين والبروموبنزاأنتراسين...، التي تضلل عمل الإنزيم بوليميراز DNA التي تقوم بعملية تنسخ أو تضاعف DNA (DNA replication)، أو بفعل الحرارة... وهلم جرا.

فإذا ما حدث تكسر في مادة الجينات، أو خطأ جسيم في عمل بوليميراز DNA، فإن P53 يحتجز الخلية في نهاية الطور S، ويأمر إنزيمات تصليح DNA كي تقوم بعملها. فإذا كان العيب قابلاً للتصليح، يرفع عندئذ P53 الحظر عن الخلية، ويتم التصليح، فتدخل الخلية الفضة G2 لتتأهب للانقسام. أما إذا كان العطب كبيراً - غير قابل للتصليح -، فإن البروتين P53 يأمر الخلية كي تستموت (اشتق التعبير من اللاتينية، ويعني تموت معلاق ورقة الشجر في نقطة محددة منه كي تسقط في الخريف). واستعمل أيضاً تعبير الانتحار الخلوي cell suicide، أو الموت الخلوي المبرمج programmed cell death. وقديماً في مطلع ستينات القرن الماضي، استعمل تعبير الموت المؤدي إلى التشكل morphogenic cell death. ذلك أن الخلايا في بنية جنينية معينة (كصفيحتي الكف والقدم)، تستموت في نقطة معينة، وفي لحظة محددة تماماً (حتى ولو نقلت من مكانها وزرعت في مكان آخر من جسم الجنين)، كي تتشكل الأصابع مثلاً. يأمر إذاً P53 الخلية كي تضحي بنفسها وتستموت. ذلك أنه لو سُمح لها بالانقسام فقد تشكل ورماً سرطانياً؛ يقضي على الجسم (الجنين) بكامله (الشكل 4.15). لهذا سمي الجين p53، أو البروتين P53 بحارس الجينوم، أو أحياناً الملاك الحارس للجينوم.

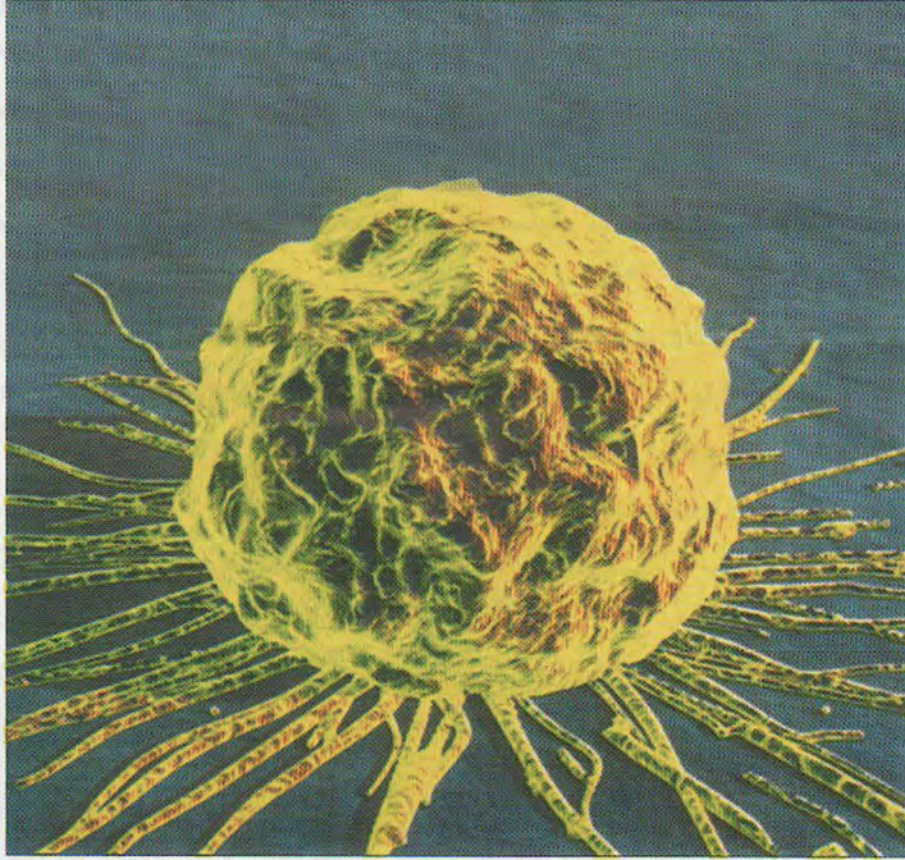
يمكننا أن نستنتج أن نشوء الخباثة (التسرطن)، يمكن أن يحدث (وهذه حالة أكثر من 50 في المئة من الأورام الصلبة - بما في ذلك أورام الرئة والقولون والثدي) نتيجة إما عوز في إنتاج P53، أو غيابه كلياً بسبب طفر وراثي، أو نتيجة كبت الجين p53. وغالباً ما يحدث هذا في الخلايا الظهارية، ذلك أن أكثر من 80 في المئة من الأورام السرطانية، يحدث في هذا النمط من الخلايا (انظر، من أجل نشوء الخباثة - التسرطن - المرجع 4، ص. 333-346).

يمكن أن يتم تعطيل فعل البروتين P53 (أو كبت الجين p53) من قبل الجينات الورمية البدئية عن طريق تفعيل سيرورة تخريب البروتين P53، حيث ينتهي الأمر بكبت الجين p53. فمثلاً، يرمز فيروس الورم الحليمي البشري human papilloma virus بروتيناً إنزيمياً نوعياً خاصاً من النمط E3. يقوم هذا





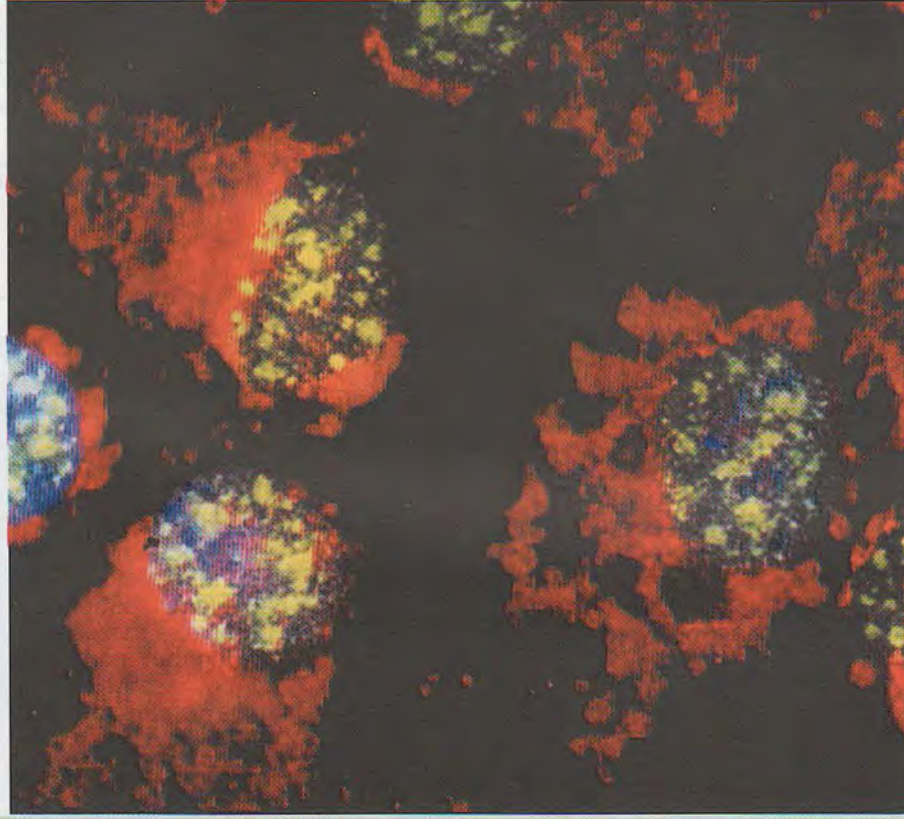
الإنزيم بربط بروتين اليوبيكويتين ubiquitin<sup>(\*)</sup> بالبروتين P53 والبروتينات المماثلة الخاصة بتصليح DNA بتفاعل يعرف باليوبيكويتنة ubiquitination (كتفاعلات الغلطة - ربط الغلوكوز - أو التمثيل أو الأستلة). إن ارتباط اليوبيكويتين بالبروتين يعني دائماً وسمه للموت، كواسمة الموت على صدر من يحكم عليه بالإعدام. لقد لوحظ تفعيل الإنزيم E3 في أكثر من 90 في المئة من سرطانات عنق الرحم. إن الومسم غير السوي - الخاطيء - لبروتينات تنظيمية أساسية بغية تدميرها، يقود إذن إلى بدء سيرورة التسرطن. وعلى العكس تماماً، فلقد لوحظ تنشيط تركيب P53 في معظم الأورام الناتجة عن تعريض الخلايا الظهارية للأشعة المؤينة للماء (فوق البنفسجية والسينية وأشعة غاما). إن أنواع الإشعاع كافة تسبب تأين الماء، ولكن سرعة التفاعل تزداد بازدياد قصر طول الموجة أو تواترها).



الشكل 15.4. القسم A. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية لمفية سرطانية معزولة. [عن Editorial, Biotech News Internal. Vol. 9, 4, 7 - 8, cover (2004)]. إن الخلايا السرطانية لا تستموت.

\* اليوبيكويتين ubiquitin: ببتيد كَلِّي الوجود ومحافظ، يوجد في أنواع الخلايا كافة (الجراثمية والنباتية والحيوانية، ودونما أي تغيير كبير يذكر من حيث البنية أو الوظيفة). يقوم ATP بربطه ربطاً تكافوياً بالبروتينات بواسطة تفاعل أستلة يتناول النهاية الكربوكسيلية لشمالة الحمض الأميني الليزين في البروتين المحكوم عليه بالإعدام. إن هذا الربط ينه تخریب البروتين المعني بواسطة إنزيمات البروتياز المحلّمة.





الشكل 15.4. القسم B. صورة بالتألق المناعي لخلايا رئوية بشرية سرطانية مقاومة للأدوية ومزروعة في الزجاج. [عن (Biotech News Internal. Vol. 9, 4, 7 - 8, 11 (2004)). انظر، من أجل تفاصيل أوفى عن أنماط الخلايا السرطانية، الفقرة 1.7.8.

فإذا كان اليوبيكويتين هو واسمة الموت، فمن ينفذ إذاً حكم الإعدام؟ كما سبق أن عرضنا، فإن من ينفذ الحكم هو بنية خلوية خاصة، هي المِخلعة أو البروتيازوم (يرجع إلى الفقرة الخاصة بداء هنتنغتن، انظر أيضاً المرجع 4، ص. 374-376، والمرجع 13، ص. 636-638). ويتألف البروتيازوم من معقدين بروتينيين، ويبلغ حجمه (أو عامل تثفله sedimentatio 26S) (\*) . إن المعقد الأول S20 يتألف من وُحيدتين ببتيديتين ألفا وبيتا، يوجد من كل منهما 14 نسخة مثيلة، تعمل كلها كإنزيمات بروتياز، تحلّمه البروتين المحكوم عليه بالتقطيع، وتشكل بنية تشبه النفق أو البرميل (الغرفة المشؤومة - غرفة المِخلعة - حيث كانت السكاكين تقطع جسد المحكوم عليه بالإعدام في القرون الوسطى، بعد أن يمدد على المِخلعة). أما المعقد البروتيني الثاني (ويبلغ حجمه أو عامل تثفله S19). فيحرس بابي الغرفة المشؤومة، ولنزاهة عدالته، فإن هذا المعقد لا يسمح بالدخول إلى النفق إلا البروتين الذي حكم عليه فعلاً بالإعدام (أي البروتين الذي ارتبط به اليوبيكويتين). كما أن هذا الحارس ذا العدالة الصارمة، يفصم الرابطة بين البروتين المحكوم عليه

\* S: الحرف الأول من اسم الكيميائي السويدي "تيودور سفيديبرغ" (Theodor Svedberg (1884-1971). تستعمل وحدة التثفل sedimentation. في تقنيّة النبد، وتساوي  $10^{-13}$  سنتي متر (أو فيرمي) بالثانية، عندما يكون التسارع مساوياً لستتي متر واحد بمربع الثانية. ويدل المقدار S على حجم الجزيء وكتلته الجزيئية النسبية (Mr.).





بالتدمير وبين اليوبيكويتين، ليستعمل هذا الأخير في تقييد "متهم" جديد، والمجيء به إلى نفق الموت. وكما سبق أن عرضنا، فإن البروتيازوم يشكل في الحالات السوية جزءاً من نظام ضبط الجودة في الخلية.

ولكن كيف يتم الاستموات؟ مع أننا سنعرض لهذا الموضوع عند الحديث عن جينات الكاسباز في الفقرة التالية، فإن البروتين P53 يفتح في غشاء الخلية (بتفعيل مستقبلات الموت death receptors الموجودة على هذا الغشاء) قنوات الكالسيوم والصوديوم بأوسع أبوابها، فتغرق الخلية، وكذلك كوندرياتها بايونات الكالسيوم. ذلك أن مسماً في غشاء الكوندرية، يعرف بالمسم الانتقالي لنفوذية الكوندرية (mtPTP) mitochondrial permeability transition pore، ينفتح؛ فتخرج إنزيمات الفسفرة التأكسدية؛ أي إنزيمات سلسلة السيتوكروم؛ من داخل الكوندرية إلى العصارة الخلوية cytosol. ويعد إنزيم السيتوكروم c وهو في العصارة الخلوية مُفعَّلاً قوياً جداً لسيرورات الاستموات. إن السيتوكروم c يفعل شلال إنزيمات الكاسباز (مجموعة من إنزيمات البروتياز proteases)، فُتْستهل سيرورة الاستموات التي سنفصلها في الفقرة التالية.

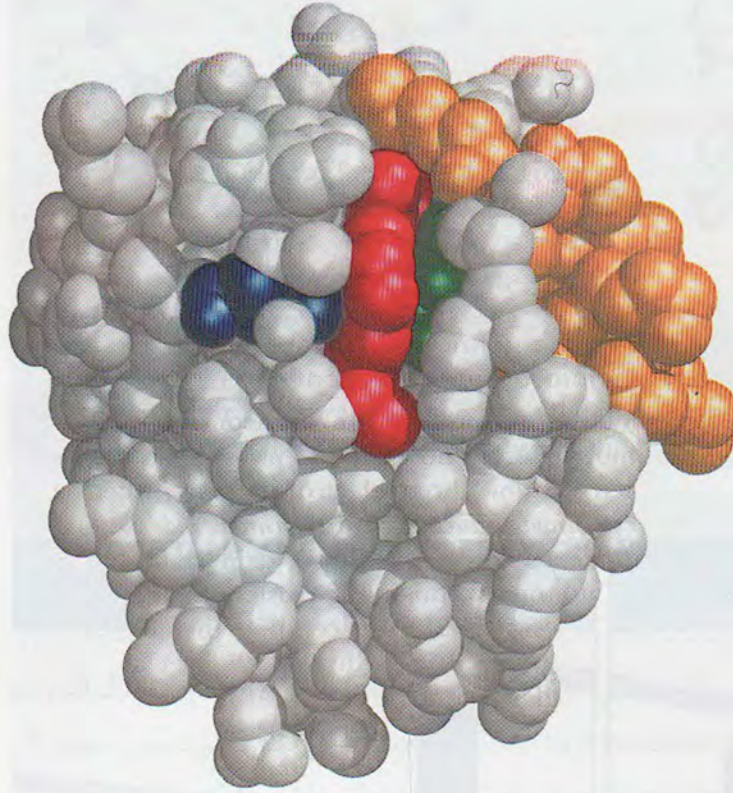
#### 4. 8. جينات الكاسباز

ترمز جينات الكاسباز سلسلة من إنزيمات، تعمل على تفكيك البنى الخلوية في سيرورة الاستموات، حيث يتم في النهاية التخلص من حُطام الخلية المستموتة، وفي معظم الأحيان من قبل خلايا ضخمة، تعرف بالخلايا الكانسة scavenger cells (من اليونانية، الموظف الروماني المسؤول عن نظافة الشوارع). وكما عرضنا في الفقرة السابقة، يتم تفعيل هذه الإنزيمات في سيرورة الاستموات، أو الموت الخلوي المبرمج، أو الانتحار الخلوي بتفعيل مستقبلات الموت الموجودة على سطح الخلية المستموتة. ويحدث الاستموات في التشكل السوي للجنين (كتشكل الأصابع والشقوق البلعومية والفتحتين الفموية والشرجية، أو في تمايز اللمفاويات التائية، أو في أثناء نضج الخلايا البيضية oocytes. إذ يحوي مبيض جنين الشهر الخامس لأنثى الإنسان قرابة 7 ملايين منسلية بيضية oogonia، يبقى منها عند الولادة ما يقرب من مليوني منسلية، لا ينضج منها أكثر من 400 بيضة). كما تستموت خلايا طافرة، أو خلايا هرمة، أو خلايا مخموجة (معدية) بعوامل ممرضة، وبخاصة بالفيروسات. كما تستموت في نسجنا كافة في كل دقيقة خلايا هرمة (تستموت في الدماغ البشري ملايين الخلايا والعصبونات في الدقيقة الواحدة)، وتعوض عنها الخلايا الجذعية التي سبق أن عرضنا لها في الفقرة السابقة. وتنمو الخلايا السرطانية وتتكاثر بسبب عدم مقدرة البروتين P53 على استهلال سيرورة الاستموات. ويستعصي بعض أنواع السرطان (وبخاصة سرطان الثدي) على العلاج الكيميائي لأن البروتين P53 يكون معطوباً أو مكبوتاً كلياً.

وكما كنا عرضنا في الفقرة السابقة، فإن P53 يأمر بالاستموات، فتتفتح في غشاء الخلية (بتفعيل مستقبلات الموت الموجودة على هذا الغشاء) قنوات الكالسيوم والصوديوم، وتُضخ كميات كبيرة من هذه الأيونات، وبخاصة الكالسيوم. تنتفخ عندئذ الكوندريات (محطات الطاقة الخلوية)، وتصبح أغشيتها على درجة عالية من النفوذية، فتتسرب موادها، وبخاصة إنزيمات السيتوكروم - وفي مقدمتها إنزيم السيتوكروم



c - إلى العصارة الخلوية. وما إن يصبح هذا الإنزيم في العصارة الخلوية حتى يرتبط ببروتين آخر رمزه APat-1، فيتشكل المعقد CAPat-1، الذي يُفَعِّل شلال إنزيمات الكاسباز<sup>13، 37</sup>. إن إنزيمات الكاسباز هي نوع خاص من البروتيازات (إنزيمات حلمهة البروتين)، توجد في موقعها الفعال ثمالة الحمض الأميني



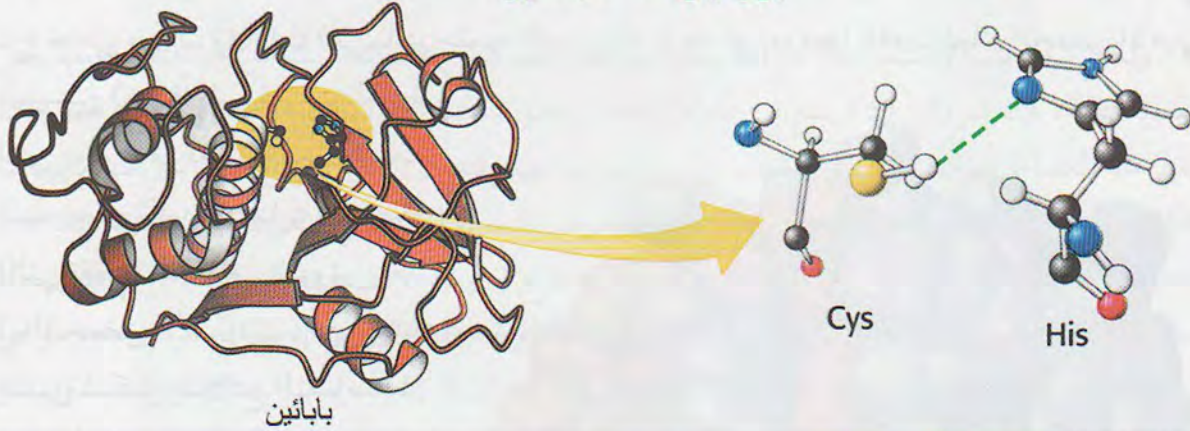
السيستين (خلافًا للبروتيازات العادية التي يحوي موقعها الفعال ثمالة السيرين). وتكون إنزيمات الكاسباز (التي تقطع - تحلمه - البروتين بعد ثمالة حمض الأسبارتيك) في البداية على شكل طلائع الكاسباز procaspases، يُفَعِّل أول السلسلة فيها، وهي طليعة الكاسباز 9، بوساطة المعقد CAPat-1. فتتحول طليعة الكاسباز 9 إلى كاسباز 9 فاعلة. تُفَعِّل أيضاً طليعة الكاسباز 8، ثم 7، ثم 6، لتتحول إلى الكاسباز 8، ثم 7، ثم 6.... ويتضخم الشلال في إثر كل تفاعل، إلى أن تحلمه نهاية الشلال بروتيناً يرتبط بإنزيم ديوكسي ريبونوكلياز، مثبطاً هذا الإنزيم (الشكل 4. 16). ويرمز إلى هذا الإنزيم المثبط بالرمز I-CAD (من تثبيط inhibition، و CAD من caspase activated deoxyribonuclease أي الديوكسيريبونوكلياز القابل للتفعيل بالكاسباز). يقوم عندئذ الديوكسيريبونوكلياز المفعل (الذي تحرر من التثبيط) بحلمهة DNA إلى شدف صغيرة، وتترك بقية البنية الخلوية، حيث تقوم الخلايا الكانسة بتنظيف مسرح الإعدام.

الشكل 4. 16. A. مخطط ترسمي لطراز مليء الأحياز لبنية جزيء إنزيم السيوكروم C نتج عن الدراسة التحليلية بتقنية انعراج الأشعة السينية. يعتبر هذا الإنزيم أقوى مفعلات سيرورة الاستموات. إن وجود السيوكروم c في العصارة الخلوية ينشط شلال إنزيمات الكاسباز المسؤولة عن الاستموات أو الموت الخلوي المبرمج أو الانتحار الخلوي. إن إنزيمات الكاسباز هي إنزيمات محللمهة للبروتين سيستينية (أي أن الموقع الفعال للإنزيم يحوي ثمالة الحمض الأميني السيستين؛ انظر الشكل التالي - 16.4 B). يُعَدُّ السيوكروم c إنزيماً حاملاً للإلكترون في السلسلة التنفسية ضمن الكوندریات. تظهر زمرة الهيم بالأحمر، و ثمالة الهستيدين التنسيقية بالأزرق، و ثمالة الميثيونين بالأخضر، وتسلسل من ثمالات حموض أمينية شديد المحافظة بالأصفر. لقد حافظت هيئة (البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية) السيوكروم c على ثبات بنيتها عبر أكثر من مليار عام من التطور؛ من الجراثيم بدائية النواة حتى الفقاريات. [عن المرجع 2 الوارد في الشكل A.2.4، ص. 529].

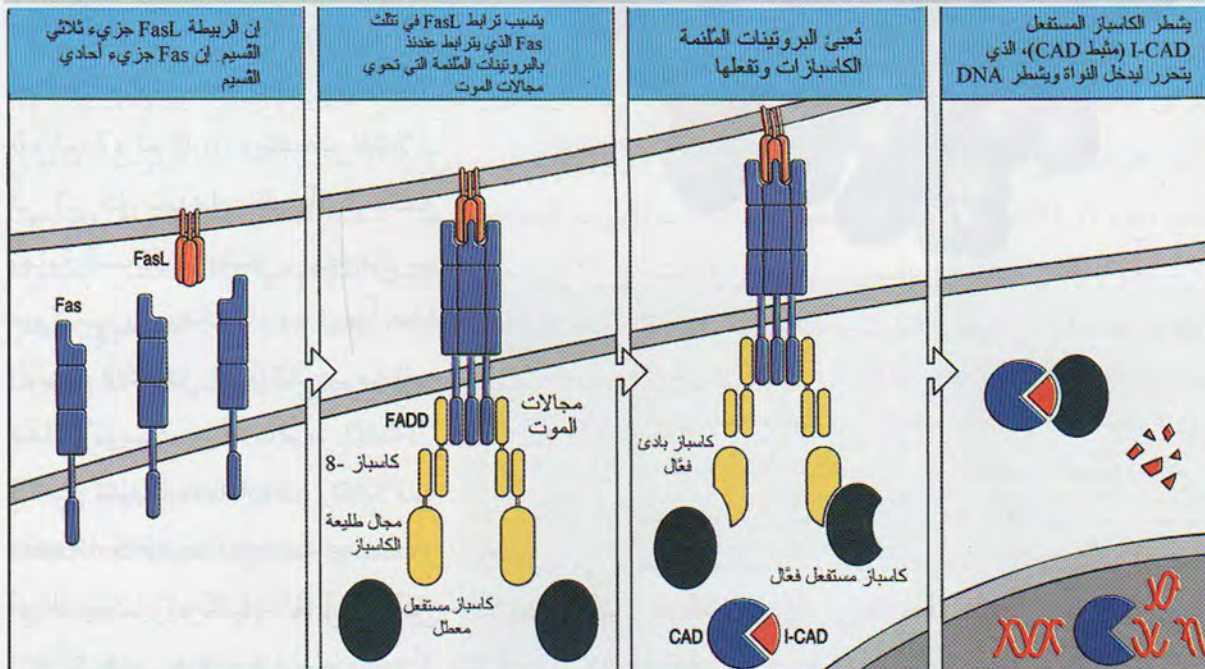




## إنزيم من بروتيازات السيستئين



الشكل 16.4. القسم B. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتج عن الدراسة التحليلية بتقنية انعراج الأشعة السينية لإنزيم البابائين papain كمثال على الإنزيمات المحلّمة للبروتين التي يتألف موقعها الفعال من ثمانية السيستئين كآليف للنواة nucleophile (ومنها الكاسيازات). إن ثمانية السيستئين (الموقع الفعال) يُنشط كما هو مبين في الشكل بواسطة ثمانية الهستيدين. [عن المرجع 13، ص. 237].



الشكل 16.4. القسم C. مخطط ترسمي يوضح آلية الاستموات الخلوي (الموت الخلوي المبرمج أو الانتحار الخلوي). تبدأ سيرورة الاستموات بارتباط جزئياً ثلاثي القسم trimere هو رابطة L (من ligand) بمستقبلها Fas الذي هو أحادي القسم monomere، وموجود على سطح الخلية المستموتة (أقصى اليسار). وما إن ترتبط الرابطة L بمستقبلها Fas (ويعرف أيضاً بالواسمة CD95 أو APO-1)، حتى يتم ارتباط (تكوثر) ثلاثة جزيئات من Fas ببعضها البعض، الأمر الذي يتسبب في ارتباط مجالات الموت داخل السيتوبلازما بالأذيال الثلاثة لثلاثي القسم Fas. ويحرض هذا التفاعل الارتباطي على ارتباط عدد من البروتينات المثلمة adaptors، وبخاصة البروتين FADD



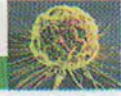


← (من Fas associated death domane)، والتي يحمل كل منها مجالاً مميّناً، بمجال الموت للمعقد Fas. يرتبط عندئذ FADD بمجال موت آخر له طبيعة الكاسباز 8 (إنزيم محلّله للبروتين يتألف موقعها الفعال - كما سبق أن ذكرنا - من ثمانية السيستئين التي تفعلها ثمانية الهستيدين المرتبطة بها - يرجع إلى الشكل B.16.4). يفعل المعقد المتشكل طبيعة الكاسباز 8 (القسم الثاني من اليسار)، فتتحول إلى كاسباز 8 فعّال، يستهل شلال الكاسبازات الذي يبلغ ذروته بتفعيل المعقد CAD (من Caspase activated Dnase، أي إنزيم ريبونوكلياز DNA المفعّل بالكاسباز). ويكون CAD عادة في السيتوبلازما الخلوية مثبّطاً (غير فعال) لأنه مرتبط ببروتين مثبّط I (من inhibitor)، ويرمز للمعقد بالرمز I-CAD (القسم الثالث من اليسار). وما إن يتم تقويض البروتين المثبّط I بواسطة الكاسباز حتى يصبح بمقدور CAD دخول نواة الخلية. فيعمل عندئذ إنزيم الريبونوكلياز على تقطيع (حلمهة) DNA إلى عدد كبير من الشدّ، تتألف كل واحدة منها من 200 شفع (زوج) من الأسس (أقصى اليمين)؛ سيرورة تميز الاستموات الخلوي. [عن Janeway, C. A. et al. "Immunobiology", Churchill Livingstone, London (1999), P. 186]. وتجدر الإشارة إلى أن المستقبل البروتيني Fas هو فرد من فصيلة عامل نخر الورم (tumor necrosis factor (TNF)؛ يُعبر عنه على سطوح بعض الخلايا، فيجعلها على استعداد لأن تُقتل بواسطة خلايا تعرض على سطحها ربيطة فاس. وتُعدّ هذه الربيطة، هي الأخرى، فرداً من بروتينات عوامل نخر الورم. إن ترابط ربيطة Fas البروتينية بالمستقبل Fas يستثير الاستموات في الخلايا التي تحمل على سطوحها المستقبل البروتيني Fas. ويعتقد أن Fas هي اختصار للتعبير factor associated with cell suicide؛ أي العامل المرتبط بالانتحار الخلوي!

يتضح مما سبق أن إنزيمات الكاسباز لاتحدث هي نفسها تدميراً شاملاً لجميع البنى الخلوية، بل يكون فعلها المحلّله انتقائياً؛ أي إنها تستهدف بروتينات معينة، تثبط في الحالة السوية إنزيمات حلمهة أخرى، مثل البروتين المثبّط لإنزيم ديوكسيريبونوكلياز - كما سبق أن عرضنا - الذي لايتفكك إلا بالكاسبازات، وليس بأي إنزيمات أخرى. ولقد أطلق على شلال إنزيمات الكاسباز اسم "شلال الموت بآلاف عمليات القُطْع الدقيقة" cascade of death by a thousand of tiny cuts. ونعود لنؤكد من جديد أن وجود إنزيمات الكاسباز يشكل سلاح الاستموات الوحيد، ويعمل دائماً لصالح التشكل السوي للكائن الحي، فلولاها لما تشكل جنين بشري سوي. كما يعمل في البالغ لصالح صحة الجسم، فيقتل الخلايا الهرمة والطافرة والمخموجة (معدية أو مصابة) بعامل ممرض، وبخاصة بالفيروسات، ويقضي على كل خلية تدرك أو تفتت فيها DNA. إنه جزء أساسي من نظام ضبط الجودة في الجسم. وعلينا أخيراً أن نميز بين الاستموات والنخر الخلوي necrosis، سيرورة غير طبيعية، غالباً ماتنجم عن أذية فيزيائية أو كيميائية، تصيب الخلايا والنسج، كما يحدث مثلاً في حالة الجروح، أو في حالة عوز الأكسجين الذي يصيب عضلة القلب في حال الاحتشاء القلبي. فالاستموات سيرورة طبيعية أساسية للتشكل السوي للجنين، ولسلامة البالغ وصحة جسمه؛ أي أن الحياة منوطة بها. في حين أن النخر الخلوي موت ينتج عن إصابة غير طبيعية، ويعمل ضد صحة الجسم؛ إنه إصابة سميّة؛ تلحق بالجسم أضراراً متفاوتة الدرجة.

وقد يكون من المفيد أن يرجع القارئ إلى مقالة عامة، نشرت في أواسط عام 1997<sup>39</sup> (منذ عشر سنوات)، ليتبين منها مدى التقدم المذهل الذي حدث ما بين ذلك العام والعام 2007، حيث تم تعرف معظم مراحل سيرورات الاستموات، التي كانت مجهولة آنئذ. وبطبيعة الحال، فإن غالبية السبب ترجع إلى إمكان استعمال الاستموات وسيلة للقضاء على الخلايا السرطانية التي تستعصي على الاستموات.





وقد يشكل هذا الفرق في توسع المعرفة مثلاً على حجم المال والجهد الذي صرف على هذا النمط من الأبحاث، وعلى دور الرأسمال الذي توظفه شركات التّقانة الحيوية للتوصل إلى معالجات مجدية وواضحة لأنواع السرطان.

#### 4. 9. جين إنزيم التيلوميراز

يطلق البعض أحياناً على جين التيلوميراز اسم جين الميقاتية الخلوية، لأنه يؤدي دوراً أساسياً في تحديد عدد الانقسامات التي يمكن للخلية أن تنقسمها. كما يسميه البعض جين الشيخوخة، لأن غياب هذا الجين أو توقفه عن العمل، يجعل عمر الخلية محدداً. في حين أن فاعلية هذا الجين تجعل الخلايا فتية، لأنها تنقسم باستمرار. ومن المعلوم أن البضة المخصبة للإنسان تنقسم - كما سبق أن أشرنا - مايقرب من 45 انقساماً، ثم تمايز وتنمو لتشكل الجسم. بيد أن عدداً من الخلايا الجنينية تنقسم عدداً أقل بكثير، ولا تتمايز، ولا تنمو، بل تظل بحالة جنينية؛ تقبع جانباً لتعوض عن الخلايا التي تستموت، أو التي يصيبها النخر الخلوي. وهذه هي الخلايا الجذعية التي سبق أن عرضنا لها في الفقرة السابعة من هذا الفصل. إن الخلايا المتميزة تفقد في الحالة السوية المقدرة على الانقسام، ومن ثم لاتصنع إنزيم التيلوميراز. أما الخلايا غير المتميزة - الخلايا الجذعية - فتظل قادرة على تركيب هذا الإنزيم، ومن ثم تظل قادرة على الانقسام. فانقسام الخلية - أي بقاؤها فتية - رهن بمقدرتها على صنع هذا الإنزيم. والخلايا السرطانية تمتلك هذه المقدرة باستمرار، لذلك يقال عنها إنها "خالدة".

يوجد إنزيم التيلوميراز في الصبغي الرابع عشر، واكتشف لأول مرة في وحيدات الخلية الحيوانية التي تعرف بالهديات Ciliata (لأنها تمتلك على سطحها أهداباً تساعد على الحركة في الوسط السائل - غالباً الماء). وتحتوي نواة الهديات عادة عدداً كبيراً جداً (بضعة آلاف) من الصبغيات الدقيقة، لكل حبيبة منها قلنسوتان تغلقان نهايتي الصبغي الصّغري (المكروي)، وتعرف كل قلنسوة منها بالتيلومير telomere (القُسيم النهائي). واكتشفت فيما بعد التيلوميراز في خلايا الكائنات الحية كافة. وتعمل التيلوميراز على وضع قلنسوة التيلومير على نهاية كل صبغي؛ كي تغلق هذه النهاية في إثر كل انقسام، فلا تبقى النهاية مشرشرة لزجة، فتلتصق الصبغيات بعضها ببعض، وتتكتل فتموت الخلية. ويمكن تشبيه التيلومير بالأسطوانة البلاستيكية الصغيرة الرقيقة التي تغلق نهايتي شريطة الحذاء (الشكل 17.4) (انظر، من أجل دراسة بنية التيلوميراز ووظيفتها، المرجع 4، ص. 342-346).

لقد لوحظ منذ أكثر من خمسين عاماً أن صبغي الخلية يخسر في كل انقسام عدداً من النكليوتيدات، توجد في نهايته. فإنزيم بوليميراز DNA المسؤولة عن تنسخ أو تكرار DNA في الطور S من الدورة الخلوية، لا يستطيع أن يبدأ سيرورة التنسخ نرلاً  $3' \Rightarrow 5'$  من بداية حلزونات DNA، بل بعد ذلك بقليل. فالصبغي يخسر إذن في كل انقسام عدداً من النكليوتيدات غير المرمّزة. شأن هذا الإنزيم شأن آلة التصوير التي تصور صفحة مكتوبة، ولكن في كل مرة تهمل سطرأ في أعلى الصفحة وسطراً في نهاية الصفحة لامعنى لهما. فيتناقص - يقصر - عدد الأسطر في كل مرة سطرين. ولكن عندما يصل



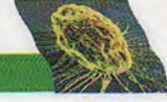


الشكل 17.4. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح)، توضح القُسيمات الانتهاية لصبغيات الإنسان، حيث تم رسمها بصبغين متألقين أحمر وأخضر. [De Lange, T., La Recherche, 322, 58-60 (1999), P.58].

التقاصر إلى الأسطر ذات المعنى (النوكليوتيدات المرمّزة)، فإن آلة التصوير تتوقف عن العمل. وهذا ما يحدث في الخلية. ولكن كي لا تبقى نهاية حزمة حلزونات DNA سائبة ومشوشة ولزجة، تقوم التيلوميراز بإغلاق هذه النهاية. فالتيلوميراز إذن تصلح ما أفسده الانقسام، فهي تشبه بهذا المعنى البروتين P53 الذي يأمر بتصليح الكسور التي تصيب DNA.

ولكن ما بنية التيلومير التي لا بد من وجودها كي يصبح الانقسام الخلوي ممكناً؟ وما بنية هذا الإنزيم الفذ الذي يسمح للخلية أن تبقى فتية، قادرة على الانقسام؟ وما العلاقة الوظيفية والتطورية بين التيلومير والتيلوميراز؟





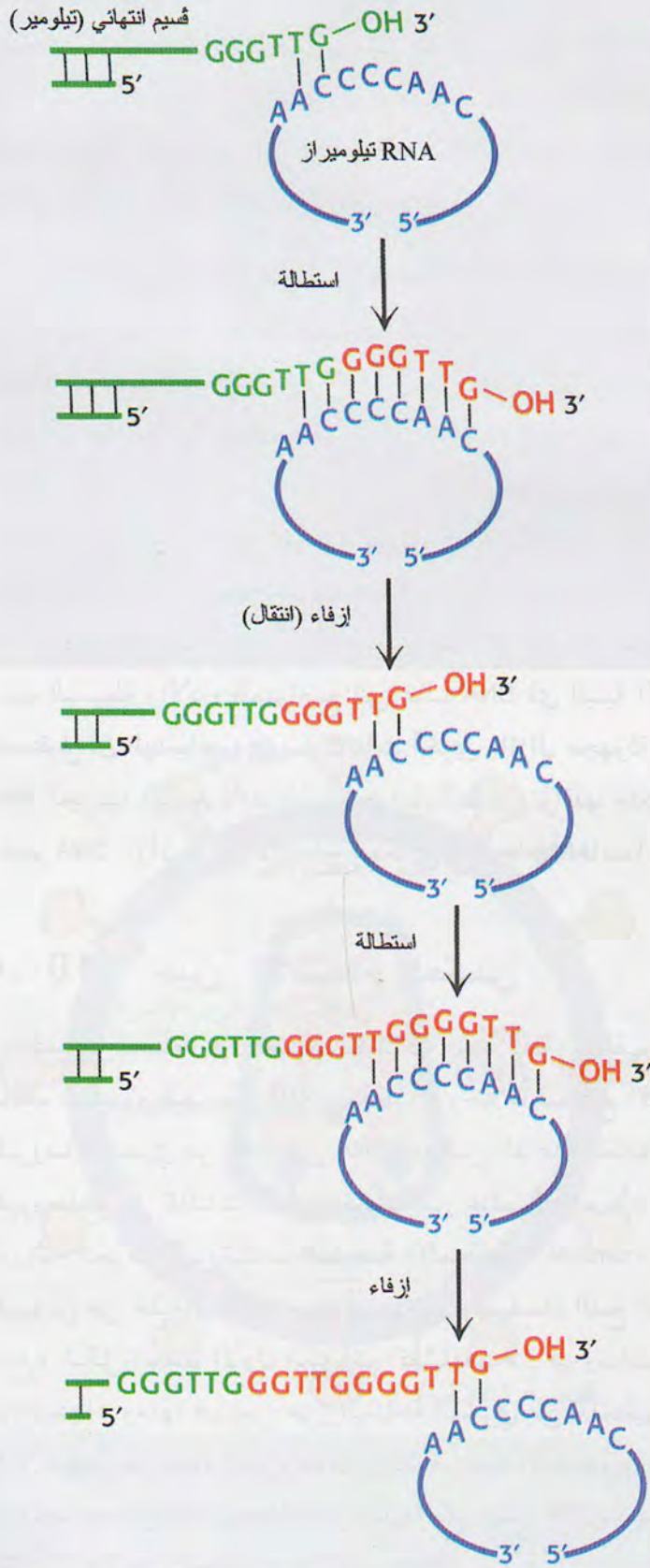
لو كانت جينومات حقيقيات النوى كجينومات بدائيات النوى (الجراثيم أو البكتيريا مثلاً) حلقية، لما كانت هنالك حاجة لا للتيلومير ولا للتيلوميراز. أما وإن جينوم حقيقيات النوى (وحيدات الخلية وعديدات الخلايا) خطية، فإن بوليميراز DNA - كما سبق أن عرضنا - لا يستطيع تركيب كل من شريطي الحلزون بدءاً من النكليوتيد الطرفي الأول، لأن المُرْتَسَـة primer - تسلسل قصير من RNA لا بد من وجوده كي تتمكن بوليميراز DNA من نسخ الشريطة - ترتبط بالنكليوتيدات الطرفية، التي تبقى إذن دون أن تُنسخ. وعندما ينتهي التنسخ، وتنفصل المُرْتَسَـة عن النكليوتيدات الطرفية؛ يخسر الصبغي هذه النكليوتيدات الطرفية. ومن ثم يقصر، في إثر كل انقسام، بمقدار هذا العدد من النكليوتيدات. هذا من جهة، ومن جهة أخرى، فإن التنسخ يحدث دائماً نَزْلاً؛ أي بالاتجاه من 5 رئيسة إلى 3 رئيسة (5' → 3').

ولقد تبين، نتيجة تحليل تسلسلات الصبغيات، أن التيلومير - التي تغلق نهايتي الصبغي - تتألف من مئات التسلسلات التكرارية، التي تتعاقب هي نفسها الواحدة تلو الأخرى، ويكون للمكرر الواحد في الإنسان التسلسل السداسي التالي: AGGGTT؛ أي إنه غني بالغوانين. وتبين أن هذه المكررات قد تشكل - عوضاً عن أن تبقى على شكل تسلسلات خطية - عُرى تحمي نهايتي الصبغي وتقنعهما.

ويقوم إنزيم التيلوميراز بتوليد هذه المكررات وتشكيل هذه العُرى التي تحمي طرف كل صبغي، مقنعة إياه. وتبين مؤخراً أن هذا الإنزيم يتألف من جزء بروتيني - يشكل معظم كتلة الإنزيم - وتسلسل من RNA؛ يتألف من التسلسل 3' AACCCCAAC 5'. وتبين أيضاً أن الإنزيم هو من نوع من إنزيمات الانتساخ العكسي reverse transcriptase (إنزيم الفيروسات المغايرة - كالإنزيم الذي يوجد في فيروس عوز المناعة البشري HIV). ويعمل التسلسل السابق كدالّة template لانتساخ DNA (مكررات التيلومير) بدءاً من هذا التسلسل، الذي هو تسلسل خاص من RNA. وكما يبين (الشكل 18.4)، فإن تشكل مئات مكررات التيلومير، تنشأ عن تعاقب عمليتي استطالة elongation وإزفاء translocation (انتقال)، تتكرران آلاف المرات. وهكذا، فإن إنزيم التيلوميراز (الانتساخ العكسي)، يحمل معه المعلومات الضرورية لتوليد تسلسلات التيلومير، التي يمكن اعتبارها - بسبب مكرراتها - نوعاً من التأتأة الجزيئية molecular stutter التي صادفناها في داء هنتنغتن (يُرجع إلى الفقرة 3.4). كما تجدر الإشارة إلى أن العدد الدقيق للمكررات ليس حاسماً لتشكيل العُرى التي تغطي نهايتي كل صبغي على شكل قلنسوة، وتعمل أيضاً على حماية هذه النهايات. كما أن الأدنين الأول يوجد فقط في تسلسل المكرر الأول، الذي يصله بنهاية تسلسل DNA.

ومما لا لبس فيه أن عدد هذه التسلسلات التكرارية (طول القلنسوة)، يؤدي دوراً مهماً في بيولوجيا الخلية من حيث عدد الانقسامات التي يمكن أن تعانيتها الخلية، ومن حيث تمايزها (توقفها عن الانقسام)، ومن ثم تثبيت عمرها. كما أن لهذه البنية علاقة بكِبَر aging الخلية، وبالتسرطن. فالخلايا التي عُطِّل فيها إنزيم التيلوميراز تكبر (تهرم) بسرعة. كما أن الخلايا السرطانية تتميز بفاعلية تيلوميرازية عالية. وأن خلايا "هـيلا" Hela (اختصار لاسم صاحبة الخلايا "هنريتا لأكس Henrietta Lax")؛ امرأة





زنجية من بالتيمور في الولايات المتحدة، توفيت عام 1951. كانت "هنريتا لاكس" مصابة بسرطان عنق الرحم، فأخذت منها هذه الخلايا، واستعملت لأغراض شتى، كتحضير لقاح شلل الأطفال، كما أنها أرسلت إلى الفضاء، ووصلت إلى جميع أصقاع العالم تقريباً، وهي - أي الخلايا - ماتزال حية، فهي بهذا المعنى خالدة). ولكن لم يفكر أحد في حينه في دراسة تيلوميراز خلايا "هيللا" وتيلومير صبغياتها، لأنه لم يكن يُعرف في أواخر الخمسينات أي شيء تقريباً عن هاتين البنيتين. ولكن مما لا ريب فيه أن خلايا "هيللا" ذات تيلوميراز نشطة جداً، وأن تيلوميرات

الشكل 18.4. مخطط ترسمي يبين آلية تشكل القسيم النهائي (التيلومير) عن طريق تركيب الشريطة الغنية بالغوانين للقسيم النهائي لـ DNA. لقد مُثِّلَت دالة RNA من إنزيم التيلوميراز بالأزرق، والنكليوتيدات المضافة إلى الشريطة الغنية بالغوانين التي تعمل كمرئسة بالأحمر. وتشتمل آلية تشكل القسيم النهائي على سيوريتين متعاقبتين تتكرران عدداً كبيراً من المرات: الاستطالة elongation والإزفاء translocation. وكما كنا قد أشرنا سابقاً (يُرجع إلى الشكل A.5.3)، فإن إنزيم التيلوميراز يشتمل على إنزيم الانتساخ العكسي (الترنسكربتاز العكسي)، الذي يحول تسلسلاً من RNA إلى تسلسل DNA للقسيم النهائي. [عن المرجع 2، ص. 985، وعن المرجع 13، ص. 766].



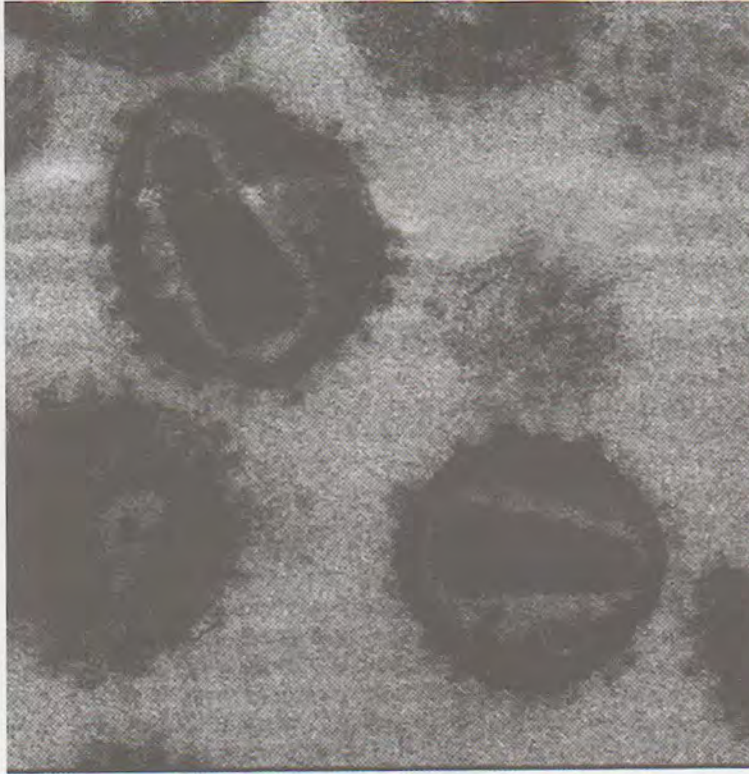
صبغيات "هنرييتا لاكس" ذات طول استثنائي. ولكن ليس من الثابت أن إطالة عمر الإنسان ترتبط ارتباطاً مباشراً بطول التيلومير. ويمكن القول: إن الإنسان السوي يلد مع برنامج يحدد مدة بقاءه (بقاؤه على قيد الحياة). وليست التيلومير والتيلوميراز سوى عاملين مهمين من عشرات العوامل التي تؤلف هذا البرنامج. ذلك أنه ليس من المؤكد أن أفراد العائلات المعمرة تمتلك تيلوميرات أطول من الناس العاديين، أو أن لديهم تيلوميراز ذات فاعلية استثنائية.

وبالنظر إلى أن التيلومير تُبنى بطريقة الانتساخ العكسي بوساطة إنزيم التيلوميراز الذي احتفظ في تركيبه بمعلومات من RNA، ينتسخها الإنزيم ليحولها إلى DNA؛ يدخل مباشرة كتسلسلات تكرارية في بنية الصبغيات (أي التيلوميرات). وعلى اعتبار أن الهديبات (من وحيدات الخلية) تحتوي على صبغيات صغرية (مكروية)، على شكل نقاط دقيقة، عددها في الخلية الواحدة يصل إلى بضعة آلاف. وأن كل صبغي حبيبي من هذه الصبغيات، يحوي في نهايته تسلسلات تيلوميرية تعدّ عملاقة إذا مانسبت إلى التسلسلات المرمزة التي توجد في الصبغي الحبيبي، أو إذا ماتمت مقارنتها بتيلوميرات صبغيات الإنسان منسوبة إلى التسلسلات المرمزة في كل صبغي من هذه الصبغيات. إذا ما أخذنا هذه الأمور كلها بالاعتبار، فإن ذلك سيُعدُّ برهاناً إضافياً على تطور موجه ذي معنى، انتقل بعالم RNA ذي البنية البسيطة والأداء المتواضع إلى عالم DNA ذي البنية الأعداء والأداء العالي. وربما سينضح في المستقبل أن الهديبات - وربما كائنات أخرى ماتزال مجهولة - تشكل، بالإضافة إلى شواهد قبور عالم RNA الجزئية (المحولات الربية حوامل الطاقة ونواقلها مثلاً)، نوعاً من حلقة الوصل بين عالم RNA وعالم DNA. وأن إنزيم الانتساخ العكسي كان عاملاً حاسماً في عملية الانتقال.

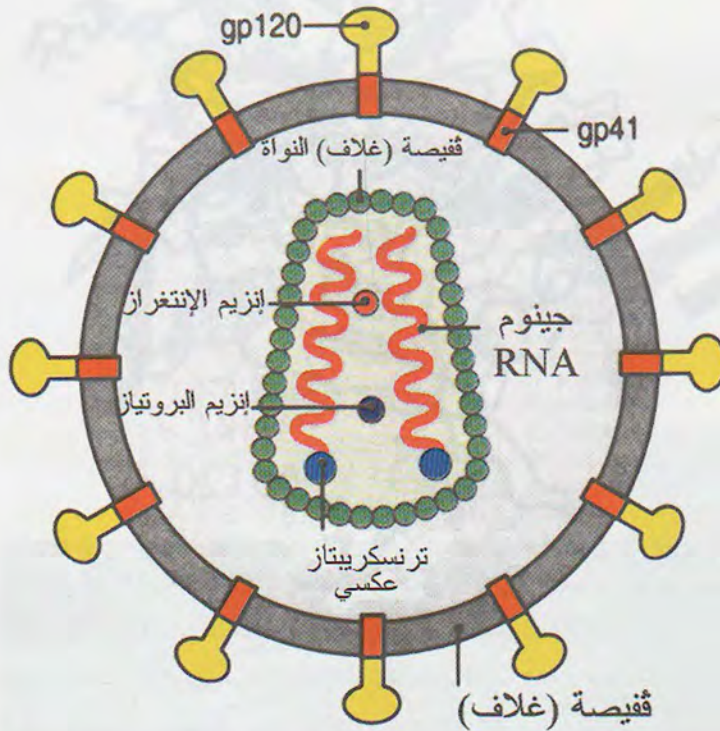
#### 4. 10. "جين" الانتساخ العكسي

كما هو معلوم، فإن جينوم الكائنات الحية كافة، يتألف من DNA، ماعدا بعض الفيروسات، التي يتألف الجينوم فيها من RNA. وهكذا، وخلافاً لجميع الأحياء، فإن المعلومات الوراثية في هذه الفيروسات يسري من RNA إلى DNA، بعكس القاعدة العامة؛ أي من DNA إلى RNA. ونعتقد أن هذه الفيروسات هي كائنات متطورة نشأت من عالم RNA، لأن هذا الأخير تطور كي يحوي المعلومات الوراثية المرمزة لبروتينات القُفيصة (المحفظة) capsid، والبروتينات الأخرى الضرورية لانتقال الفيروس من خلية لأخرى. ومع أن فيروس فسيفساء التبغ tobacco mosaic virus، الذي يصيب أوراق التبغ، شكل المثال الأول الذي تم اكتشافه، عن فيروسات RNA، فإن مجموعة أخرى مهمة بسبب إمرضيتها، ومنها فيروس عوز المناعة البشري من النمطين الأول والثاني (HIV-1 و HIV-2)، تشكل مثلاً مهماً عن هذه الفيروسات. وتعرف هذه المجموعة بالفيروسات المغايرة retroviruses (لأن المعلومات الوراثية، وخلافاً أو تغييراً مع جميع الكائنات الحية، تسري من RNA إلى DNA وليس العكس، ولأنها بنية متطورة من عالم RNA).





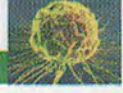
ولكي تضمن هذه الفيروسات استمرارها في الزمن (على اعتبار أنها لا تستطيع أن تعيش حياة حرة، إنما دائماً داخل الخلايا)، فلقد طورت إنزيماً يمكنها من أن تحول مادتها الوراثية (أي RNA) إلى DNA؛ أي من طبيعة مادة المضيف. وبالإضافة إلى فيروسي HIV-1 و HIV-2، فإن الفيروسات المغايرة تشمل على عدد كبير من الفيروسات التي تستطيع تشكيل الأورام. ويعتقد أن الجينوم البشري يحوي كمية كبيرة (8 في المئة تقريباً<sup>40</sup>) من هذه الفيروسات. ويعرف هذا الإنزيم بإنزيم الانتساخ العكسي، واكتشف من قبل "ديفيد بالتيمور" David Baltimore وآخرين في أواخر الستينات، ونال على هذا الاكتشاف جائزة نوبل عام 1975. وتجدر الإشارة إلى أنه لا يوجد، على ما يبدو، في الجينوم البشري التقليدي (الجينات المرمزة للبروتينات) جين خاص بإنزيم الانتساخ العكسي.



الشكل 19.4. القسم A. القسم العلوي: صورة بالمجهر الإلكتروني لفيروس HIV. القسم السفلي: مخطط ترسمي لمقطع سهمي لفيروس عوز المناعة البشري HIV يبين لب الفيروس الذي يتألف بصورة أساسية

يحتوي الفيروس المغاير نسختين من جزيء RNA. ولدى دخوله الخلية المضيضة، يتم نسخ هذين الجزيئين، بواسطة إنزيم الانتساخ العكسي، إلى DNA. ويتشكل على هذا النحو جزيء هجين من DNA-RNA (الشكل 19.4). يستمر

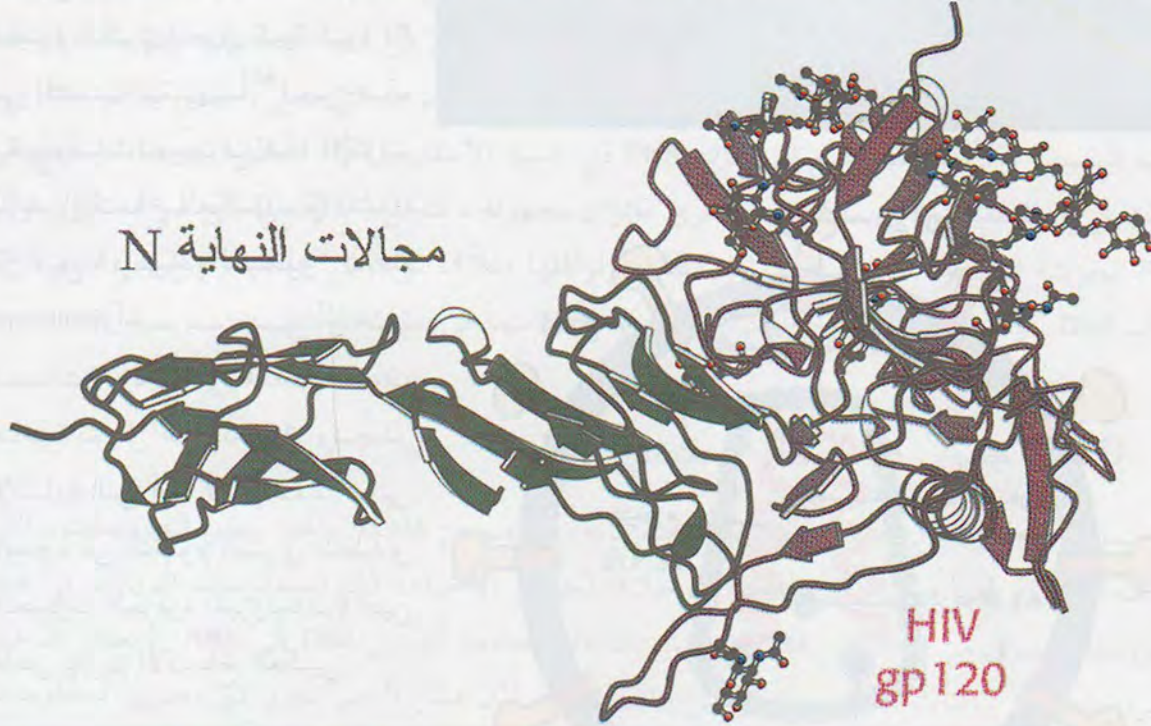




← من بروتينات الفيروس وإنزيماته، ومن نسختين من RNA الفيروسي (الأحمر)، وجزيئين من إنزيم الانتساخ (الترنسكربتاز) العكسي (الأزرق) ويحمل غلاف (قفيصة) الفيروس مستقبلاته التي تتألف من البروتينين السكريين gp41 glycoproteins و gp120، أداتا ارتباط الفيروس بالواسمة CD4 الموجودة على سطح التائية المساعدة، ودخولها داخل هذه الخلية (انظر الشكل التالي، B.19.4). يتم دخول الفيروس HIV-1 إلى الخلية التائية CD4 (الجمهرة TH1) بتناسق ترابطي بين النهايتين الأمينيتين للواسمة CD4 وبين gp41 و gp120 من الفيروس بتوسط الكيموكين CCR5 (من chemokine cell receptor 5) من التائية.

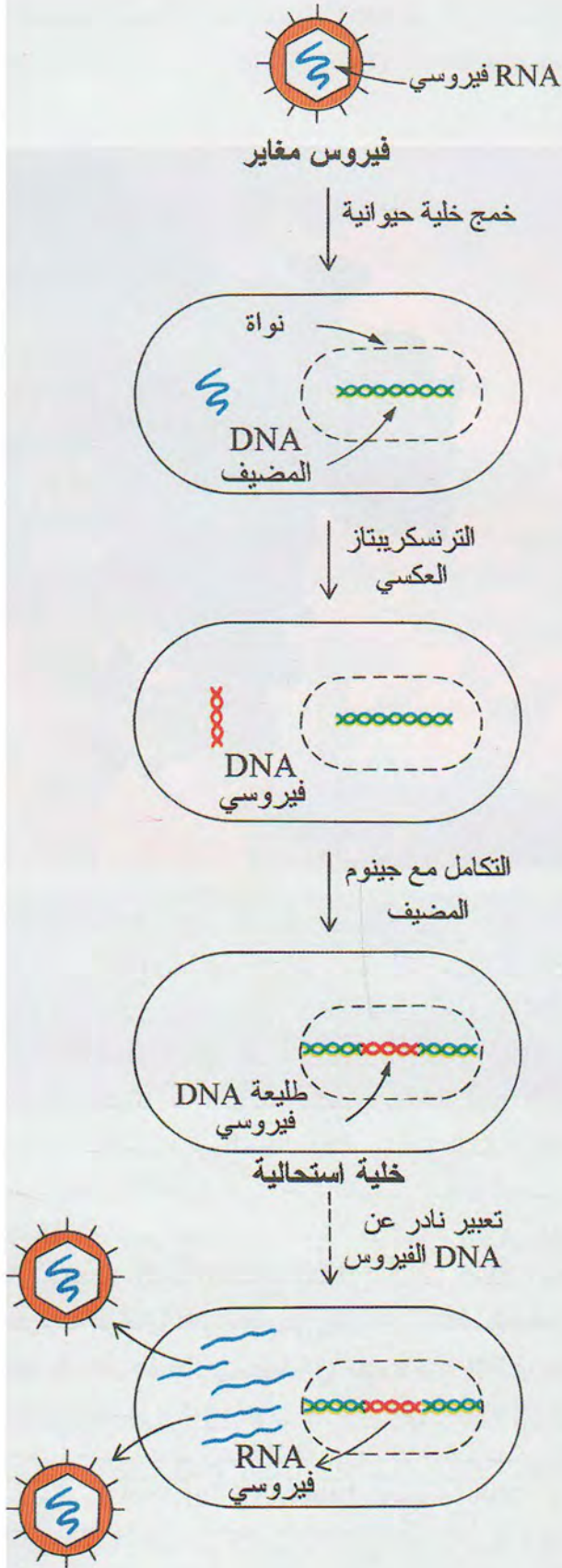
[عن Janeway, C. A. et al. "Immunobiology", Churchill Livingstone, London (1999), P. 443].

إنزيم الانتساخ العكسي بعمله، فيركب نسخة ثانية من DNA، متممة للنسخة الأولى. فيتشكل عندئذ حلزون مزدوج من DNA الفيروسي. ينجل هذا الحلزون المزدوج في صبغيات جينوم الخلية بواسطة إنزيمات أخرى، ويأخذ بالتنسخ مع DNA جينوم المضيف. وما إن تشكل نسخ كافية من الحلزون المزدوج الفيروسي، حتى يتم انتساخها إلى RNA فيروسي، وتتم ترجمة هذه النسخ إلى بروتينات



الشكل 19.4. القسم B. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتيجة تحليل دراسة بتقنية انعراج الأشعة السينية لنهاية الواسمة CD4 (من سطح التائية) وللبروتين السكري gp120 (من سطح HIV1). يشتمل الشكل على بيتيد يحتوي على مجالين نهائيين أمينيين (NH2) للواسمة CD4 (على سطح التائية المساعدة)، وعلى البروتين السكري gp120، (على قفيصة - محفظة - HIV-1). ويؤدي الترابط بين النهايتين الأمينيتين للواسمة CD4 بالبروتين السكري gp120، وبتوسط المستقبل المساعد الكيموكيني CCR5 (من chemokine cell receptor) الموجود أيضاً على سطح التائية المساعدة CD4 (الجمهرة TH1) إلى دخول الفيروس داخل التائية (إن المستقبل المساعد CCR5 غير مبين في الشكل). [عن المرجع 13، ص. 943].

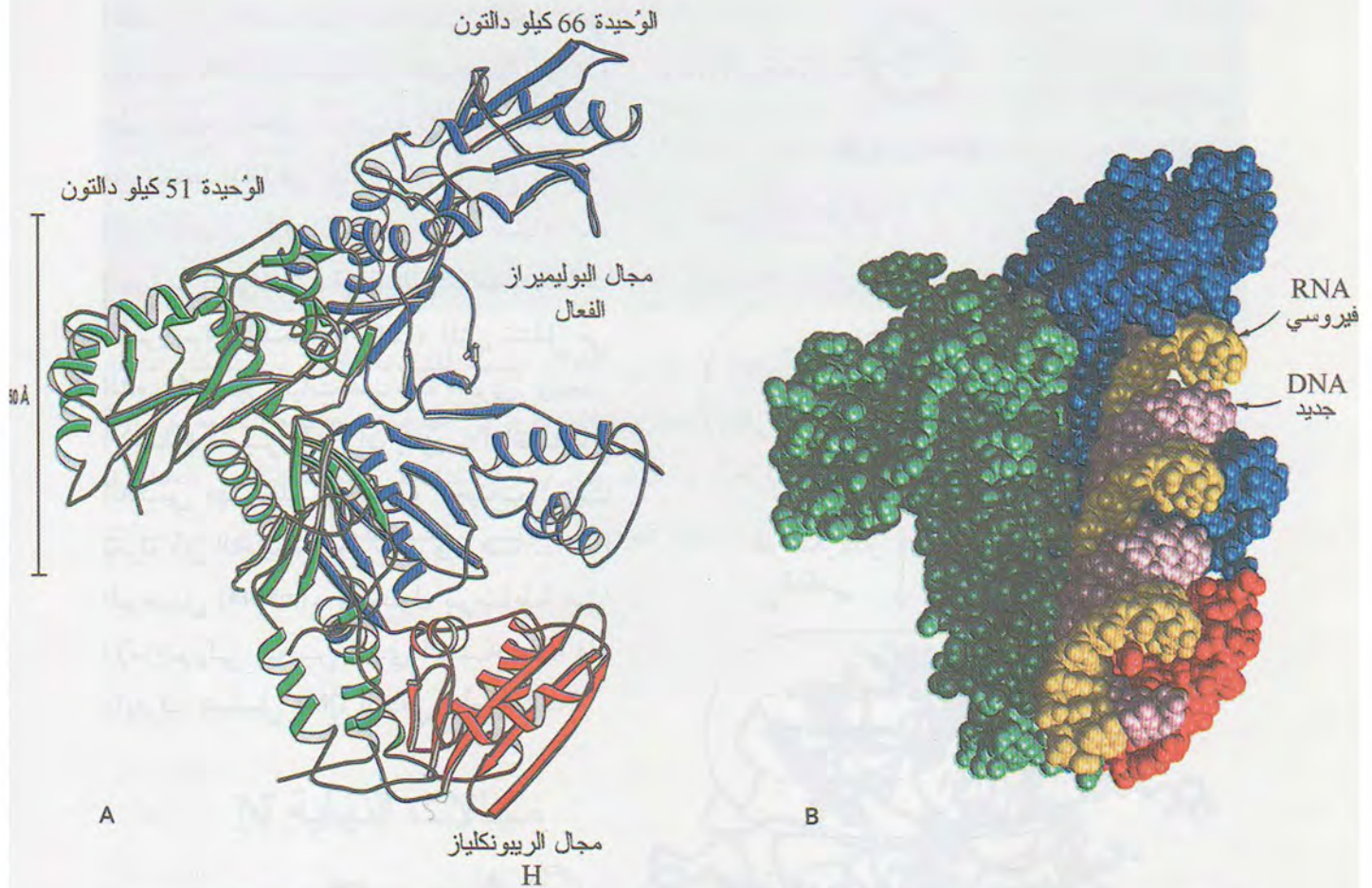




الفيروس. تبرعم، كما هي الحال في فيروس HIV، الجسيمات الفيروسية الوليدة على سطح الخلية المضيفة (التائية المساعدة من النمط CD4 في حال متلازمة عوز المناعة المكتسب - الإيدز)، ثم يتمزق غشاء هذه الخلية التي تصبح حبلية بالجسيمات الفيروسية (الشكل 20.4)، التي تنتقل في الدم، لتخمج تائيات مساعدة أخرى. وتجدر الإشارة أخيراً إلى أن إنزيم الانتساخ العكسي مهم جداً في تعرف الجينات، حيث يعزل من الخلية - كما سبق وعرضنا - RNA الرسيل (mRNA)، ويحول بوساطة هذا الإنزيم إلى الجين الذي انتسخ عنه (أو ما يعرف بتسلسل DNA التام، أو cDNA).

الشكل 19.4. القسم C. مخطط ترسمي لدورة حياة فيروس مغاير retrovirus (مثلاً، HIV). انظر أيضاً الشكل B.5.3 لإيضاح سيرورة تحول RNA الفيروسي ذي الشريطة الأحادية إلى DNA فيروسي حلزوني ثنائي الشريطة؛ حلزون "واتسون - كريك". [عن المرجع 2، ص. 137].





الشكل 20.4. القسم A. (A) مخطط ترسمي لإنزيم الانتساخ (الترنسكربتاز) العكسي لفيروس عوز المناعة البشري HIV-1 تم توليده بالحاسوب بدراسة تحليلية بتقنية انعراج الأشعة السينية. يتألف الإنزيم من مجالين: الوحدية 51 كيلو دالتون (الأخضر)، والوحدية 66 كيلو دالتون (الأزرق). إن بروتياز (إنزيم حلمهة البروتين) HIV-1 هي التي تولد هذا الجزيء ثنائي القسم المتغاير (أي P51 و P66) بشرطها إحدى سلسلتي P66 - P66 ثنائية القسم المتماثلة الوليدة، فتتشكل من السلسلة المشطورة P66 السلسلة P51. إن بوليميراز DNA (الأزرق) للمجال P66 هو الفعال، وليس البوليميراز في المجال P51. يشتمل المجال H من الوحدية P66 (وليس من الوحدية P51) على إنزيم الريبونوكلياز (الأحمر). لدى دخول الفيروس المغاير (وجينومه من RNA) الخلية، يقوم إنزيم الانتساخ (الترنسكربتاز) العكسي - ضمن سيتوبلازما الخلية - بتركيب شريطة من DNA (-) بدءاً من شريطة RNA الفيروسي. يقوم عندئذ إنزيم الريبونوكلياز لإنزيم الانتساخ العكسي بتقويض (هضم) RNA الفيروسي الأصل بعد أن أدى واجبه وعمل كمرئسة لتركيب شريطة DNA الفيروسي. يقوم إنزيم الانتساخ العكسي من جديد بتركيب شريطة من DNA (+) الفيروسي متممة للشريطة الأولى، فيتشكل حلزون من DNA فيروسي، يدخل النواة، وينجبل في DNA الخلية المضيفة، ويستولي عليها - كما يستولي القرصان على السفينة - مسخراً سيرورات التنسخ والانتساخ والترجمة الخلوية لينتج حصراً جسيمات فيروسية. إن إنزيم الانتساخ (الترنسكربتاز) العكسي ينجز إذا ثلاثة تفاعلات: 1. تركيب DNA بتوجيه من RNA. 2. تركيب DNA بتوجيه من DNA. 3. تقويض (حلمهة) RNA الأصل الفيروسي. (B) طراز مليء الأحياز افتراضي لإنزيم الانتساخ (الترنسكربتاز) العكسي يبين الجزيء الهجين ثنائي القسم RNA - DNA.



← إن شريطة DNA التي تمّ تركيبها للتو مُثلت بالأرجواني الباهت، وشريطة RNA الآخذة بالتدرك (الهضم بالحلمهة) بالأصفر. وبطبيعة الحال، فإن الوُحيدة P51 مُثلت بالأخضر، و P66 بالأزرق، والريبونوكلياز بالأحمر. [عن المرجع 2، ص. 835].



الشكل 20.4. القسم B. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لجزء من سطح خلية تائية CD4 (الجمهرة TH1) (القرنفلي) مخموجة بفيروس عوز المناعة البشري من النمط الأول (HIV-1) (العامل الممرض المسبب للإيدز - متلازمة عوز المناعة المكتسب). لاحظ الجسيمات الرمادية القرنفلية الصغيرة تتبرعم بارزة عبر غشاء التائية، وبخاصة في وسط الشكل. قارن هذه الصورة بالصورة للشكل 32.8 - ب، ص. 327، المرجع 4. [عن Note, Biotech News Internal., vol. 10, no. 2, 3 - 4, 9 (2005)].

#### 4. 11. جينات الزمر الدموية

اكتشف الباحث النمساوي "كارل لاندشتاينر" (1868 - 1943) Karl Landsteiner الزمر الدموية في مطلع القرن الماضي، ووصف بدقة الكارثة التي تحدث عندما يتم نقل دم يحمل على كرياتة الحمر الزمرة الخطأ. وتوجد جينات الزمر الدموية الرئيسة الثلاثة A و B و O في الصبغي التاسع، قرب نهاية الذراع الطويلة (أو الذراع q). ويعدّ الجين O صاغراً مقارنة بالجينين A و B اللذين يعتبران سائدين بالمشاركة. ويتألف الجين O من 1 062 نكليوتيداً، تؤلف سبعة إكسونات، واحد منها أطول من أقرانه. ويمتد الجين على قسم طويل من الصبغي، يبلغ 18 000 نكليوتيد. ويتمثل الفرق بين الجين A والجين B بسبعة نكليوتيدات من أصل 1 062 نكليوتيد (ترمز بطبيعة الحال 354 حمضاً أمينياً)،

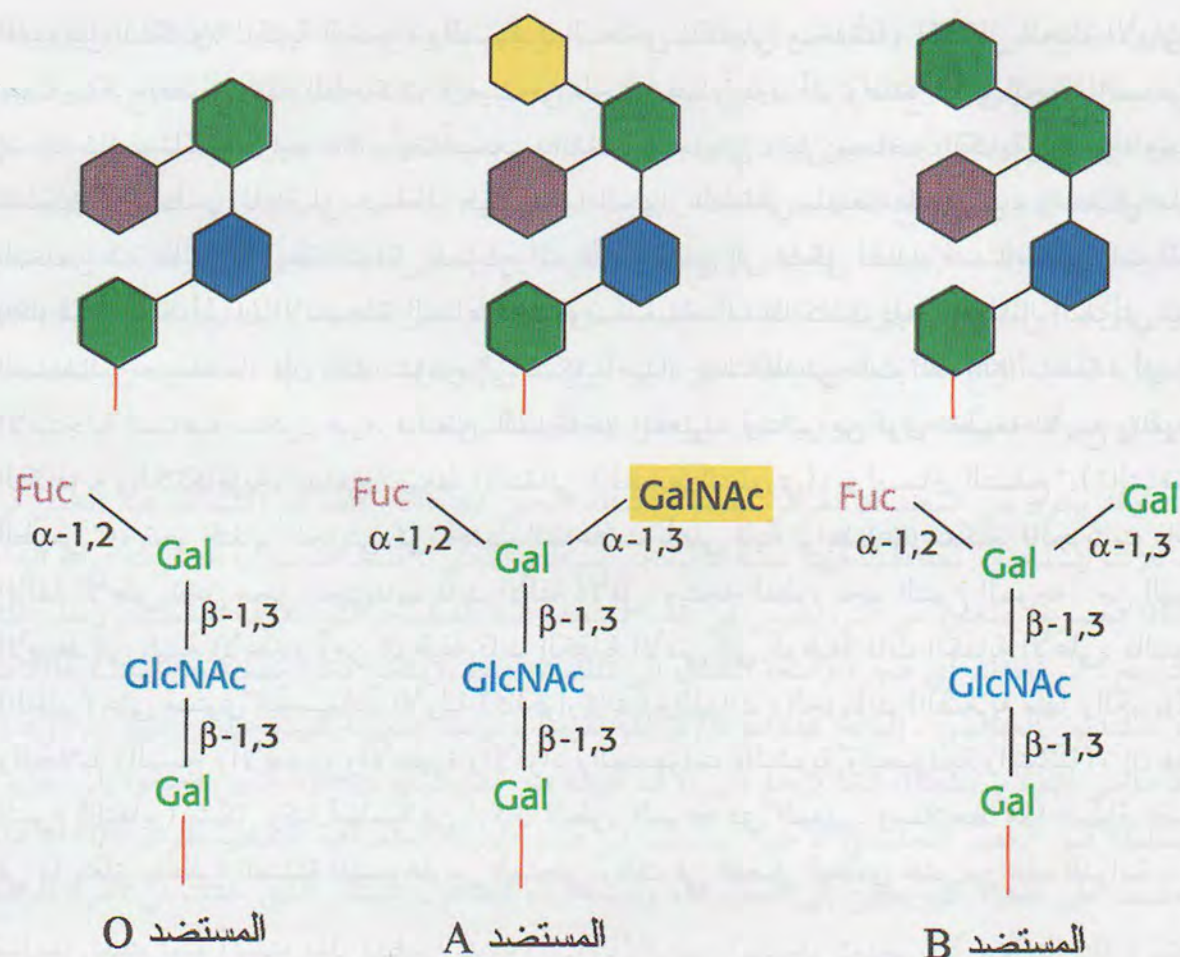


ثلاثة منها روائز للحمض الأميني نفسه (أي إن الحمض الأميني لا يتغير لأن له أكثر من رامزة). أما النكليوتيدات الأربعة الأخرى فهي ذوات الأرقام 523 و 700 و 793 و 800. وتُقرأ هذه النكليوتيدات في الزمرة A على النحو التالي: C، G، C، G (أي سيتوزين، غوانين، سيتوزين، غوانين). أما في الزمرة B، فإنها تقرأ على النحو التالي: G، A، A، C (أي غوانين، أدنين، أدنين، سيتوزين)<sup>1</sup>. ولدى مقارنة الجين O بالجين A، يتبين أن النكليوتيد رقم 258 (وهو G) قد خُبن (حُذف) دونما استبدال. وينجم عن ذلك تغير جذري في قراءة الجين بعد النكليوتيد المخبون، ويتشكل بروتين يختلف كلياً عن البروتين A و B، ويكون عديم الفاعلية. وتعرف هذه الظاهرة بانزياح الإطار fram shift. كما يحدث تماماً عند قراءة رسالة تتألف من كلمات، كل منها تشتمل على ثلاثة حروف. فإذا حذفنا الحرف الأول من إحدى كلمات مقطع ما من هذه الرسالة، فإننا سنستعمل الحرف الأول من الكلمة الثانية كي نحافظ على كلمات ذات أحرف ثلاثة، وهكذا. إن الرسالة تغدو، والحالة هذه، بلا معنى.

وترمز الجينات A و B و O بروتينات سكرية تعرف بالمستضدات، وتكون منغزة، مع ليبيدات سكرية معينة، في أغشية الكريات الحمر. ويعكس اختلاف مستضدات الكريات الحمر A و B و O اختلاف إنزيمات الغلوكوزيل ترانسفيراز (ناقلات الغلوكوزيل) التي ترمزها الجينات A و B و O. هذا، ويبين (الشكل 4. 21) أنواع قليلات السكريد لزمر الدم الثلاث، التي تنشأ عن فاعلية نوعين فقط من إنزيمات الغلوكوزيل ترانسفيراز. فجين الزمرة A يرمز الغلوكوزيل ترانسفيراز التي تربط بالبروتين قليل السكريد N- أسيتيل غالاكتوز أمين. ويُرْمَز جين الزمرة B الغلوكوزيل ترانسفيراز التي تربط بالبروتين الغالاكتوز. والإنزيمان مثيلان تماماً إلا في أربع مواقع، كما سبق أن عرضنا. أما جين الزمرة O، فيُنتج إنزيم غلوكوزيل ترانسفيراز أيضاً إنما غير فعال بسبب إزاحة الإطار الذي يعاينه الجين - كما سبق أن عرضنا - الناتج عن طفرة تخبن (تحذف) كلياً نكليوتيد الغوانين رقم 258. وكما يتضح من الشكل 4. 21، فإن قليلات السكريد (المستضدات) الثلاثة، تمتلك بنية أساسية واحدة، تعرف بالبنية O، وأحياناً بالبنية H. كما أن المستضدين A و B يختلفان - كما سبق أن أشرنا - عن المستضد O بقليل سكريد واحد إضافي، هو إما N- أسيتيل غلوكوز أمين (في حالة المستضد A)، أو الغالاكتوز (في حالة المستضد B).

ولكن لماذا توجد في الجمهرات البشرية زمر دموية مختلفة؟ تتمثل الإجابة على هذا التساؤل "بسباق التسلح" arm race المتواصل بين الجسم والطفيلي، وبظاهرة "الضغط الانتقائي" selective pressure. لنفترض أن طفلياً ممرضاً يضع على سطحه مستضداً سكرياً يشبه مستضد إحدى الزمر الدموية. إن مستضد الطفيلي قد لا يُرصد بسهولة من قبل خلايا الجهاز المناعي كجسم غريب لاحتواء الجسم على مستضد لزمته الدموية مماثل مستضد الطفيلي. إن الطفيلي ينمو عندئذ ويتكاثر. أما الأفراد الذين لديهم زمرة دم مختلفة عن مستضد هذا الطفيلي، فإنهم يكونون محميين من تأثيره، لأن خلايا





الشكل 4. 21. مخطط ترسمي يوضح بنية مستضدات قليبات السكريد A و B و O. يرمز الاختصار Fuc. إلى سكر الفيكوز، و Gal. إلى الغالاكتوز، و GalNAc. إلى N - أسيتيل غالاكتوزأمين، و GlcNAc إلى N - أسيتيل غلوكتوزأمين. إن ضخامة جزيء قليل السكريد - على الرغم من كونه غير بروتيني الطبيعة - تؤهله كي يعمل كمستضد لأن الخلايا التغصنية - مقدمة المستضد - وكذلك مقدمات المستضد الأخرى تراه (ترصده) بسبب ضخامته، فيصبح مستضداً؛ أي من اللاذات، خلافاً للسكريد البسيطة والجزيئات الأخرى ذات الحجم الصغيرة، التي لا تعمل كمستضدات إلا إذا رُبطت تكافؤياً بجزيء حامل ضخمة، كالبروتين أو الفلوكول متعدد الإيتيلين مثلاً. [الشكل عن المرجع 13، ص. 305].

جهازهم المناعي سترصد هذا الطفيلي كجسم غريب، وتقضي عادة عليه. وهكذا، سيكون هنالك ضغط انتقائي على أفراد البشر لينوعوا زمرهم الدموية كي يحولوا دون حدوث المحاكاة البيئية من قبل الطفيلي بغية التنكر. وبالمقابل، سيكون هنالك ضغط انتقائي على الطفيلي ليزيد من محاكاته<sup>13</sup>. إن "سباق التسلح" هذا يؤدي إذن باستمرار إلى زيادة تنوع المستضدات السطحية في الجمهرة البشرية الواحدة.

إن علاقة المحاكاة الجزيئية بين الجسم والطفيلي يمكن أن تجد لها تفسيراً أنيقاً في نظرية التطور الموجه ذي المعنى. فلو كانت ثابتة الترابط (Ka) - بمعنى التغيرات الجزيئية - بين المستضد السطحي





(البروتين السكري) للكرية الحمراء والمستضد السطحي للطفيلي منخفضة، لكننا في الحالة الأولى، حيث يتنكر الطفيلي بهذه المحاكاة، ويعيث في الجسم فساداً دون أن ترصده خلايا الجهاز المناعي. إما إذا كانت ثابتة الترابط Ka - أيضاً بمعنى التغير الجزيئي - بين مستضد الكرية الحمراء وبين المستضد السطحي للطفيلي مرتفعة، فإن خلايا الجهاز المناعي سترصد الطفيلي، وستعمل على التخلص منه. ذلك أن درجة التماثل الجزيئي المرتفعة، تؤدي إلى تشكل أضداد ضد الطفيلي ذات ألفة (Ka) منخفضة؛ أي إن الاستجابة المناعية ستكون ضعيفة. أما إذا كانت درجة التماثل الجزيئي بين المستضدين منخفضة، فإن ذلك سيؤدي إلى تشكل أضداد ضد الطفيلي ذات ألفة (Ka) مرتفعة؛ أي إن الاستجابة المناعية ستكون قوية. فالتطور الموجه ذو المعنى، ويتأثر من قوى الطبيعة الأربع والقوى التكافؤية واللاتكافؤية، يدفع بالضغط الانتقائي (الضغط التطوري)، و"بسباق التسلح" ("التنافس الطبيعي")، نحو التغير الجزيئي كي تحدث التفاعلات بأعلى ثابتة ترابط (Ka) ممكنة. فالجزيئات ذات الألفة الأعلى تحل محل الجزيئات ذات الألفة الأقل. ويتجه التطور نحو التنوع الموجه: من البنية الأبسط إلى البنية الأعقد، ومن الوظيفة ذات الكفاية الأدنى إلى الوظيفة ذات الكفاية الأعلى. فالتنوع (التغير) على مستوى الجسيمات الأولية (كالكواريكات) والذرات والجزيئات (الصغيرة منها والكبيرة)، والخلايا والنسج والأعضاء والأجهزة والأفراد والجمهرات (البشرية والحيوانية والنباتية)، إن هذا التنوع (التغير) يشكل ركناً أساسياً من أركان التطور الموجه ذي المعنى. وسنلاحظ هذا السباق نفسه في ما يتعلق بالطفرة المنشئة للهيموغلوبين المنجلي وذلك في الفصل الحادي عشر من هذه الدراسة.

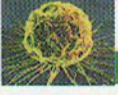
#### 4. 12. الجينان BRCA1 و BRCA2 (جين سرطان الثدي)

من المعروف أن سرطان الثدي يأتي في مقدمة أنواع السرطان القاتلة في الجمهرات البشرية كافة. ومما لا لبس فيه أن المنشأ الظهاري لهذا السرطان، وزيادة التعبير عن إنزيم "سينتاز" synthase (تركيب) الحموض الدسمة لهما علاقة وثيقة بنشوء هذا السرطان.

ويوجد جين سرطان الثدي BRCA1 (من breast cancer؛ أي سرطان الثدي) في الذراع الطويلة q من الصبغي 17 (وإحداثياتها q21.2). إن الصبغي السابع عشر يحوي أيضاً، كما سبق أن عرضنا، الجين p53 (حارس الجينوم). أمّا جين سرطان الثدي BRCA2، فيوجد في الصبغي الثالث عشر، واكتشف عام 1994. ويعتقد أن التأهب للإصابة بسرطان الثدي يتحقق عندما تحدث طفرات محددة في هذين الجينين. ولقد أصبح من الثابت أن فرط تمثيل الجينات الكابتة للأورام، يؤدي إلى إسكاتها (منع انتساخها)، الأمر الذي يتيح للجينات الورمية البدئية protooncogenes أن تعبر عن نفسها تعبيراً مفرطاً، محدثة السرطن (انظر الفقرة 6.6).

ترجع نسبة عشرين في المئة تقريباً من أورام الثدي - وبخاصة بين اليهود الغربيين؛ أي الأشكينازيم ashkenazim - إلى طفرة تصيب الجين BRCA1. كما ترجع نسبة ثمان في المئة من حالات سرطان





الثدي دون عمر الاثنتين والأربعين لدى اليهود الغربيين إلى طفرة تصيب الجين BRCA2. وتعود هذه النسب العالية إلى تزاوج الأقرباء. وتبين أيضاً أن عدداً من حالات سرطان الثدي، تصبح عصبية على المعالجة الكيميائية لأن الجين p53 تغدو غير قادرة على استهلال شلال سيرورة الاستموات بتفعيل مستقبلات الموت، وفتح القنوات الخاصة بأيونات الكالسيوم والصوديوم، وإغراق الخلية - وبخاصة الكوندريات - بهذه الإيونات. وتجدر الإشارة إلى أن الأبحاث في معالجة أنواع السرطان كافة، تنحو أكثر فأكثر إماً بالحث على استموات الخلايا السرطانية، أو على تحريض اللمفاويات التائية سامة الخلايا (أحد أنواع خلايا الجهاز المناعي التي تقتل عادة الخلايا الطافرة أو المخموجة - المعدية - بعوامل ممرضة، وبخاصة بالفيروسات) على قتل الخلايا السرطانية.

وقد يكون من المفيد أن نعرض لقصة اكتشاف الجين BRCA2. فلقد تم اكتشاف هذا الجين في عائلات إيسلندية، تصادفت فيها نسبة عالية من سرطان الثدي<sup>1</sup>. فلقد حدث أن استقرت قرابة العام 900 مجموعة صغيرة من النرويجيين في هذه المنطقة شبه القطبية، التي تعرف بإيسلندا. ومنذ ذلك التاريخ، لم تحدث أي هجرة واسعة النطاق إلى تلك الجزيرة. ويمكن فعلياً تتبع شجرة نسب عائلات الإيسلنديين الحاليين - البالغ عددهم 270 ألفاً تقريباً - دونما صعوبة كبيرة. ولكن تبين أن الأصل الأساسي لهؤلاء السكان إنما يرجع إلى آلاف قليلة من الفايكينج Vikings الذين وصلوا إلى جزيرة إيسلندا قبل العصر الجليدي الأخير. وبسبب من هذه العزلة الجغرافية الثلجية طوال 100 عام مضت على هجرة النرويجيين إلى الجزيرة)، ونتيجة وباء الطاعون المدمر الذي حدث في القرن الرابع عشر، فإن التزاوج كان يحدث باستمرار بين الأقارب. وغدت إيسلندا بلداً متميزاً فيما يتعلق بدراسة علاقة الأمراض بالجينات.

أما فيما يتعلق بسرطان الثدي، فهناك عائلتان إيسلنديتان تتميزان بكثرة الإصابات التي تقع فيهما. ويمكن تتبع سلفهما المشترك إلى عام 1711. إذ توجد في أفراد العائلتين الطفرة نفسها، وتتمثل بخبن (حذف) خمسة نكليوتيدات بعد النكليوتيد رقم 999. فتحدث عندئذ - وبعد هذا النكليوتيد - إزاحة للإطار، وينشأ السرطان. كما تبين، من جهة أخرى، أن طفرة تصيب الجين نفسه (BRCA2) في اليهود الغربيين، وتؤدي إلى خبن (حذف) النكليوتيد رقم 174 6، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث سرطان الثدي في 8 بالمئة ممن هم دون سن الاثنتين والأربعين (كما سبق أن عرضنا).

#### 4. 13. هل توجد جينات خاصة بالاحتشاء القلبي وبتصلب الشرايين وبداء الزايمر؟

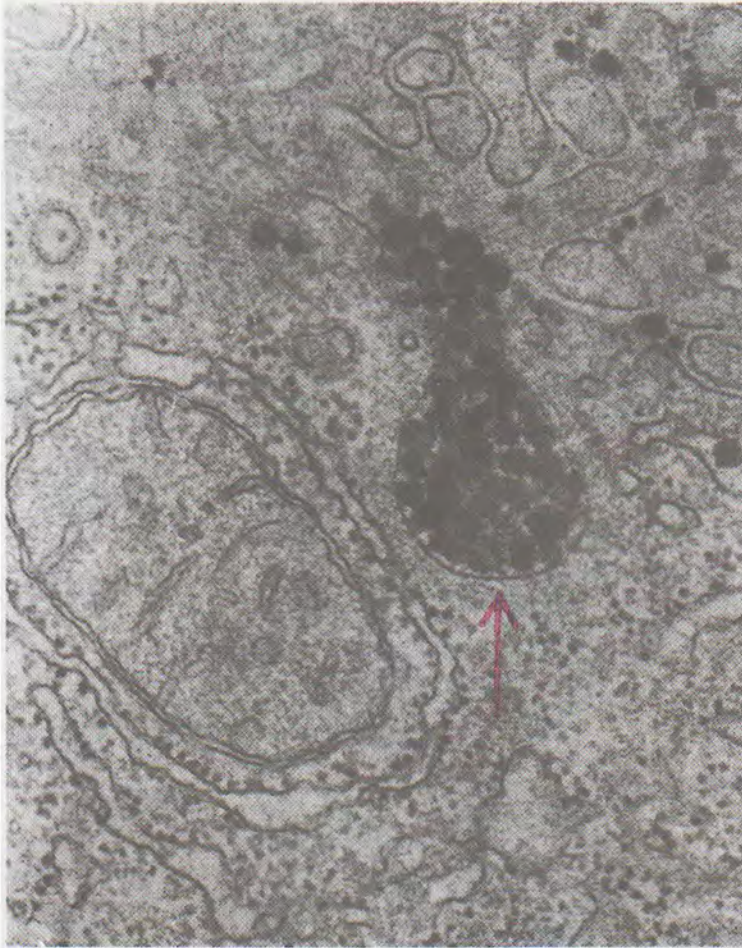
فيما عدا الأمراض التي يحدثها "مرض" جين واحد بعينه (نتيجة طفرة نقطية point mutation تغير نكليوتيداً واحداً، أو بسبب خبن deletion، يحذف نكليوتيداً واحداً أو أكثر، أو نتيجة إزفاء translocation، ينقل قطعة من صبغي لآخر)، فإن جميع الأمراض الوراثية تنجم عن فاعلية عدد من



الجينات، كما أن فعل هذه الجينات يكون تآزرياً مع أسباب تتعلق بالنمط الغذائي للفرد، أو بطبيعة البيئة الفيزيائية الكيميائية التي يعيش الفرد فيها، أو بالعادات والظروف الاجتماعية التي تحيط به. وكما أن هنالك *خلالاً* traits - ومفردها *خلّة* - أو أنماطاً ظاهرية متعددة يمكن إرجاعها إلى فعل موضع locus جيني واحد (وتعرف هذه الأنماط أو هذه *الخلال*، أو الخصائص الظاهرية، بـ *متعددة التوجيه* أو *pleiotropic*)، فإن هنالك جينات متعددة المنحى، تتآزر فيما بينها (وأحياناً مع عوامل غذائية أو بيئية أو اجتماعية - كالتدخين وتناول الكحول)، لتسبب مرضاً (أو نمطاً ظاهرياً) معيناً. وهذه هي حال الاحتشاء القلبي وتصلب الشرايين وداء الزايمر والربو. ... أضف إلى ذلك أن هنالك *خلالاً* فردية (شخصية) تنجم عن تآزر أفعال مجموعة معقدة من الجينات مع التربية الفردية والحياة الاجتماعية (بما في ذلك حياة الجنين في الرحم). ونذكر من هذه *الخلال* مثلاً الذكاء، وملكة تعلم اللغة والذاكرة. ... ليس كل شيء عن هذه *الخلال* مرمز في جيناتها<sup>41</sup>، خلافاً لما يعتقد البعض<sup>42</sup>. ويرى آخرون أن 50 في المئة من الذكاء موروث، وأن 5 في المئة تأتي من الحياة العائلية، وأن ما تبقى (45 في المئة) يأتي من الحياة في الرحم، ومن المدرسة، ومن المجتمع خارج المنزل.

ومما لا لبس فيه أن النمط الغذائي، على وجه التخصيص، يؤدي دوراً مهماً في حدوث الاحتشاء القلبي وتصلب الشرايين وداء الزايمر، جنباً إلى جنب مع التأهب الوراثي predisposition. كما أن عادات اجتماعية معينة، وبخاصة التدخين وتناول الكحول، تضيف عاملاً سلبياً آخر إلى هذا التأهب. ومن المؤكد أيضاً أن الوجبات الغذائية الغنية بالليبيدات (الشحومات)، تسهم في حدوث هذه الأمراض. فعندما نتناول غذاء غنياً بالدهون أو البيض أو اللبن - الحليب - ومشتقاته، تصل الكبد كميات كبيرة من الكولستيرول cholesterol وثلاثيات أسيل الغليسرول triacylglycerol، والليبيدات الأخرى بوساطة الوريد البابي الكبدي الذي ينقلها من المعى الدقيق. وبالنظر إلى أن الكولستيرول وثلاثيات أسيل الغليسرول (اختصاراً ثلاثيات الغليسيريد triglycerides)، لا تنحل إلا بالليبيدات لأنها غير متأينة (أي أن الجزيئات لا تحمل شحناً كهربائية)، فإنها تغادر الكبد محمولة على جزيئات بروتينية ضخمة، يتم تركيبها في الكبد (الشكل 22.4)، وقابلة بطبيعتها البروتينية للانحلال في الدم، وتعرف بالبروتينات الشحمية lipoproteins. وتجدر الإشارة إلى أن الكولستيرول يشكل طلائع الستيرويدات steroids ذات الأهمية القصوى للجسم، ومنها الهرمونات الستيرويدية (البروجستيرون progesterone، والألدوستيرون aldosterone، والكورتيزول cortisol، والتستوستيرون testosterone، والاستراديول estradiol، والكورتيكوستيرون corticosterone...)، وأملاح الصفراء والفيتامين D (يمكن الرجوع من أجل دراسة معمقة لهذه المركبات إلى المرجعين 2 و 13). ومن المعلوم أن الهرمونات الستيرويدية تنظم عدداً كبيراً من الفاعليات الفيزيولوجية، والجنسية منها على وجه التخصيص. كما أن الكورتيزول خاصة يؤدي دوراً مهماً في ظاهرة الكرّ stress، والاستجابة المناعية، ومواجهة العدو في ظاهرة قاتل أو أهرب fight or flight (الكر أو الفر) (يمكن الرجوع من





500 nm

الشكل 22.4. صورة بالمجهر الإلكتروني لجزء من خلية كبدية ناشطة في تركيب الكولستيرول وإفرازه على شكل بروتين شحمي ذي كثافة خفيفة جداً (VLDL) very low density lipoprotein. يشير السهم إلى حويصل يحجر محتواه من جسيمات VLDL كي تطرح في الدوران. [عن المرجع 2، ص. 698].

البروتين الشحمي apolipoprotein الذي يقوم بدورين: الأول ذوب القسم الليبيدي المكاره للماء، والثاني حمل الإشارات إلى الخلايا الهدفية. وتصنف الجسيمات البروتينية الشحمية وفقاً لتزايد كثافتها. وتركب هذه البروتينات الشحمية (أو صمائم البروتينات الشحمية) في المعى والكبد، اللذان يقومان في ما بعد بإفرازها. هذا ويبين الجدول 1.4 خصائص البروتينات الشحمية للبالزما.

أجل تفصيل أوسع إلى المرجع 4، ص 330-333). إن محور النخامي hypophysis، والوطاء hypothalamus، وقشرة الكظر adrenal cortex، يؤدي دوراً حاسماً في هذا الخصوص. أضف إلى ذلك أن الكولستيرول ضروري لبناء الأغشية الخلوية.

وبالنظر إلى الدور الحيوي الذي يؤديه كل من الكولستيرول وثلاثيات أسيل الغليسول في الاستقلاب الخلوي، وفي بناء الأغشية الخلوية في ما يتعلق بالكولستيرول، فإنه يتوجب إيصالها إلى الخلايا كافة. وتجنباً لترسبها في الأوعية الدموية، فإنها تنقل - كما سبق أن عرضنا - محمولة على الجسيمات البروتينية الشحمية. ويتألف كل جسيم من لب ليبيدي مكاره للماء، تحيط به طبقة من ليبيدات وبروتينات أكثر ذوباً في الدم؛ أي إن الجزيئات أكثر استقطابية. ويطلق عادة على القسم البروتيني من الجسيم اسم صميم



الجدول 1.4. خصائص البروتينات الشحمية في البلازما<sup>13</sup>

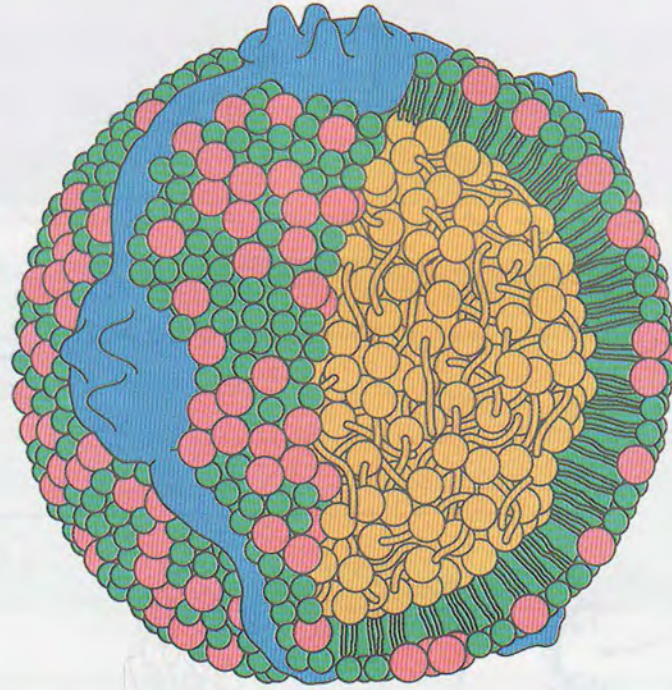
البروتين الشحمي	الليبيد الليبي الأساسي	صميم البروتين	آلية إيصال الليبيد
الكيلوميكرون	ثلاثيات أسيل الغليسرول القوتي	E . C , B - 48	حلمهة بليباز البروتين الشحمي
بقية الكيلوميكرون	استيرات الكلستيرول القوية	. E , B - 48	التقام خلوي كبدي يتوسطه مستقبل
بروتين شحمي ذو كثافة منخفضة جداً (VLDL)	ثلاثيات أسيل الغليسرول داخلية المنشأ	. E . C , B - 100	حلمهة بليباز البروتين الشحمي
بروتين شحمي متوسط الكثافة (IDL)	استيرات الكلستيرول داخلية المنشأ	. E , B - 100	التقام خلوي كبدي يتوسطه مستقبل، والتحويل إلى LDL
بروتين شحمي خفيض الكثافة (LDL)	استيرات الكلستيرول داخلية المنشأ (الكلستيرول السيئ)	B - 100	التقام خلوي كبدي ومن قبل نسيج أخرى، يتوسطه مستقبل
بروتين شحمي رفيع الكثافة (HDL)	استيرات الكلستيرول داخلية المنشأ (الكلستيرول الجيد)	A	نقل استيرات الكلستيرول إلى IDL و LDL

وكما سبق أن عرضنا، فإن الكولستيرول وثلاثيات أسيل الغليسرول والليبيدات الأخرى التي يحويها الطعام، تنقل من المعوي الدقيق إلى الكبد على شكل جسيمات كيلوميكرونية chylomicrons<sup>(\*)</sup> ضخمة (يتراوح قطر الجسيم ما بين 180 و 500 نانومتر)، ولها كثافة منخفضة جداً، ذلك لأن ثلاثيات أسيل الغليسرول (ذات الكتلة الجزئية المنخفضة نسبياً) تشكل قرابة 99 في المئة من محتويات الجسيم. ويعد صميم البروتين B-100 أكبر بروتين عرف حتى الآن، وتبلغ كتلته الجزئية النسبية (Mr.) 513 relative molecular mass كيلو دالتون. ويعد الكبد الموقع الرئيس لتركيب الكلستيرول وثلاثيات أسيل الغليسرول. ويصنّف ما يزيد منها على سعة الكبد التخزينية إلى النسيج الأخرى بوساطة الدم على شكل LDL الذي يشكل الحامل الأساسي للكلستيرول. ويبلغ قطر الجسيم منها 22 ميكرون (أكبر من الكرية الحمراء بمقدار 4.5 مرة، وبحجم البلعمية الكبيرة تقريباً)، وتساوي كتلته ثلاثة ملايين دالتون. ويتألف الجسيم من لب مكاره جداً للماء، يحوي 1 500 جزيء من الكلستيرول المؤستر (أي للجزيء

\* chylomicron : كلمة مركبة من اليونانية chylos؛ أي عصارة، ومنها (العصارة عامة) chyle. ومن micron، من اليونانية mykron، من mykros؛ أي صغير، أو صغري، أو ميكروي.



سلسلة من الحموض الدسمة). تحيط باللب طبقة من الليبيدات الفسفورية ومن الكلستيرول غير المؤستر، كما أن الطبقة المحيطة تحتوي على جزيء واحد من صميم البروتين B-100، تميزه الخلية الهدفية (التي ستلتقم الجسيم) (الشكل 23.4). وتتلخص وظيفة LDL بنقل الكلستيرول إلى النسيج المحيطة، وبتنظيم تركيب الكلستيرول من قبل خلايا هذه النسيج.



- كولستيرول غير مؤستر
- ليبيد فسفوري
- إستر الكولستيريل
- B-100 بروتين apo

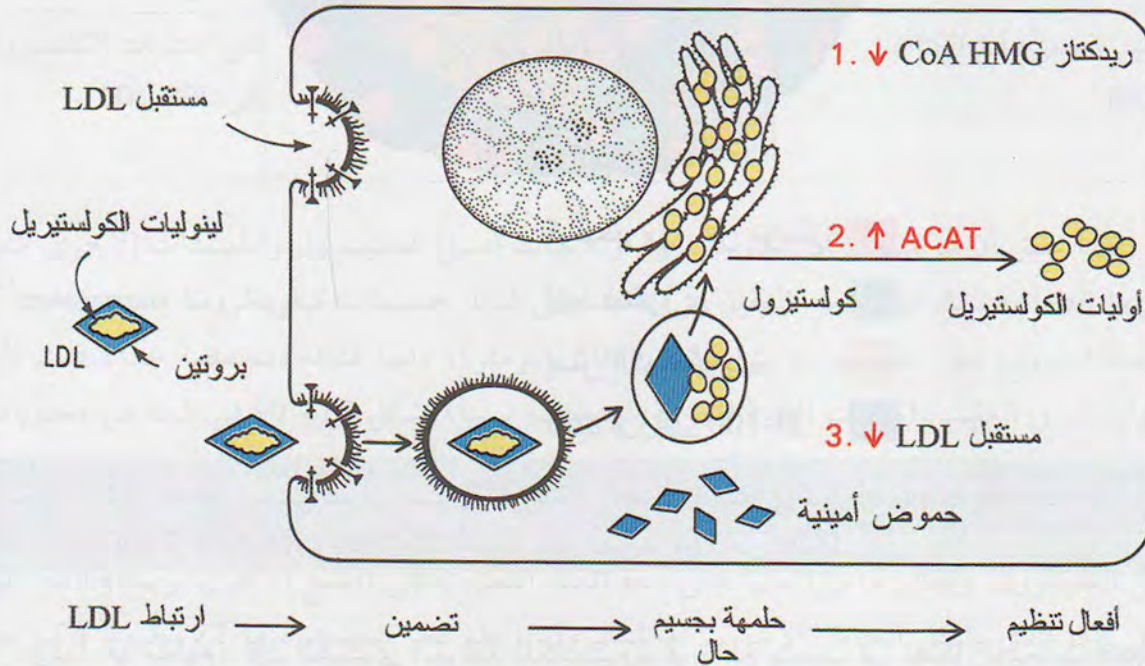
الشكل 23.4. مخطط ترسمي لطراز جسيم بروتين شحمي خفيض الكثافة (LDL) low density lipoprotein. يبلغ قطر جسيم LDL قرابة 22 نانومتر ( $2.2 \times 10^{-8}$  متر). [عن المرجع 13، ص. 729].

وكما هو معلوم، فإن المستوى المرتفع للكلستيرول في الدم يتسبب في تشكل لويحات plaques عصيدية، ينجم عن وجودها التصلب العصيدي atherosclerosis للشرايين، وتصلب هذه الشرايين نتيجة ترسب جزيئات الكلستيرول على بطانة لمعة الوعاء الدموي. ويمكن استعمال نسبة البروتينات الشحمية خفيفة الكثافة (LDL)، أو الكلستيرول "السيئ"، إلى البروتينات الشحمية ذات الكثافة المرتفعة، أو الكلستيرول "الجيد"، أي LDL / HDL لتقدير مدى الاستعداد للإصابة بالتصلب العصيدي أو بتصلب



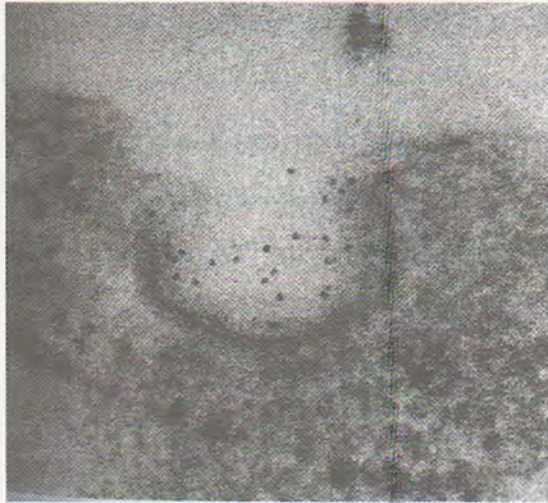
الشرايين. وتبلغ هذه النسبة في الأصحاء 3.5. وإذا بلغت هذه النسبة 6 وما بعد، فإن الحالة تصبح مرضية. وتجدر الإشارة إلى أن HDL يعمل كمكوك يحرك الكوليستيرول في أرجاء الجسم كافة. إن HDL يربط الكوليستيرول الذي تحرره النسيج المحيطية، ويؤستره. ثم ينقله إلى الكبد أو إلى النسيج الأخرى لتركيب الهرمونات الستيرويدية.

وكما يوضح الجدول 1.4، فإن إدخال البروتينات الشحمية (التي تحمل الكوليستيرول) إلى الخلايا بواسطة الالتقام الخلوي endocytosis (الشكل 24.4)، لا يمكن أن يحدث دون ارتباطها بمستقبل (الشكل 25.4) يوجد على سطح الخلية التي هي بحاجة لهذه المواد. ويتم الترابط بين جزيء البروتين الشحمي ومستقبله بإشارة تصدر عن القسم البروتيني للجسيم. فتراكم الكوليستيرول و LDL في الدم ينجم إذاً عن فقدان هذه المستقبلات كلياً، أو عن قلة عددها، أو عن سوء عملها. إن حدوث المرض إذاً يرتبط مباشرة بعدم سلامة هذا المستقبل. والمستقبل هو جزيء بروتيني يوجد على سطح الخلية، ويتوسط إدخال الجزيئات إلى داخلها. إن الجين apo B هو الذي يرمز لمستقبل صميم البروتين B-100 الذي يوجد بمفرده في LDL.

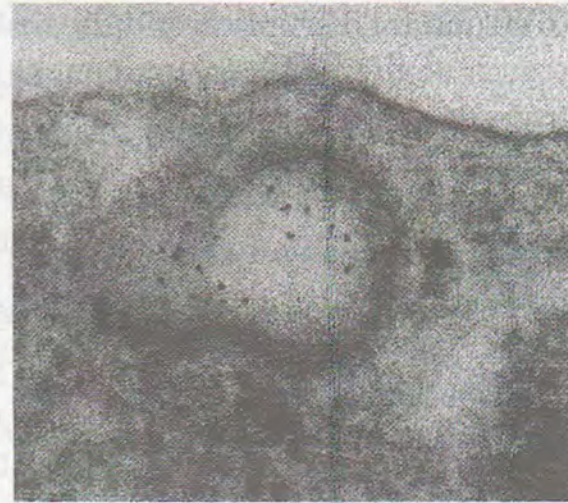


الشكل 24.4. القسم A. مخطط ترسمي لخطوات مسار البروتين الشحمي خفيض الكثافة (LDL) في خلايا مزروعة من الأرومة الليفية البشرية. يرمز الاختصار ريدكتاز HMG CoA إلى 3 - هيدروكسي - 3 - ميثيل غلوتاريل ريدكتاز الكوايزيم A، و ACAT إلى أسيل ترانسفيراز أسيل الكوايزيم A كوليستيرول. [عن المرجع 2. ص. 699].



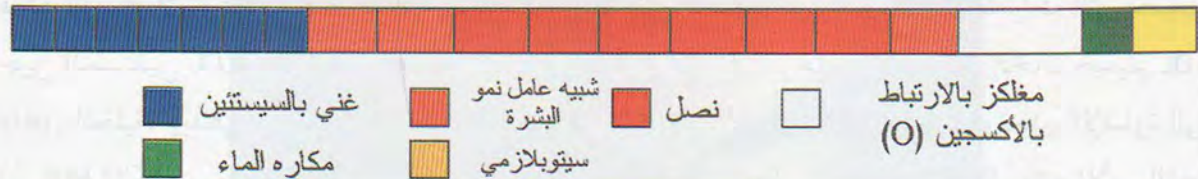


(A)



(B)

الشكل 24.4. القسم A. صورة بالمجهر الإلكتروني وبالتصوير الإشعاعي الذاتي تُري جزيئات LDL مقترنة بالفيريتين Ferritin (جزء بروتيني ضخم ذو كثافة إلكترونية عالية لأنه غني بالحديد) كي تغدو مرئية كنقاط سوداء، تتراكم بوهدة من سطح خلية أرومة ليفية. ويشكل الغشاء البلزمي (الخلوي) هذه الوهدة كخطوة أولى في سبيل التقام الجسيمات الغريبة. (B) صورة بالمجهر الإلكتروني أيضاً للخلية نفسها في مرحلة تالية وقد انغلقت بتعمقها الوهدة وبالتحام حوافها السطحية لتشكل حويصلاً داخل سيتوبلازما يحوي جسيمات LDL مقترنة بالفيريتين. وهذه هي سيرورة الالتقام الخلوي endocytosis. [عن المرجع 2، ص. 699]. انظر، من أجل تفاصيل تقنية التصوير الإشعاعي الذاتي autordiography، المرجع 4، ص. 47.



الشكل 25.4. مخطط ترسمي لمستقبل LDL. يتألف المستقبل من ستة مجالات، أربعة منها تبرز خارج الغشاء الخلوي، وهي (من اليسار إلى اليمين في الشكل، ومن الأبعد عن سطح الخلية إلى الأقرب - داخل الخلية): 1. المجال الغني بثمالات الحمض الأميني السيستئين، يشتمل على بنية تبولوجية يرتبط بها LDL، ويتألف هذا المجال (الأزرق) من 292 ثمالة حمض أميني غنية بالسيستئين. 2. مجال شبيه بعامل نمو البشرة epidermal growth factor-like (EGF-like) (الزهر). 3. مجال ترتبط به قليلات السكريد بوساطة الآزوت (N-) (الأحمر)، ويعرف أيضاً بالنصل، ويتألف من 350 ثمالة حمض أميني. 4. مجال ترتبط به قليلات السكريد بوساطة الأكسجين (O-) (الأبيض)، ويتألف من 58 ثمالة حمض أميني. 5. مجال مكازر الماء (الأخضر) يستطيع أن ينغرز في الغشاء الخلوي لأنه مؤلف من ثمالات لحموض أمينية عددها 22 مكازر الماء. 6. مجال العصارة الخلوية (الأصفر)، ويتألف من 50 ثمالة حمض أميني، ويكون موجوداً ضمن سيتوبلازما الخلية قرب سطحها الداخلي، وينتهي بالزمرة الطرفية الكربوكسيلية - COO (أقصى اليمين) من السلسلة الببتيدية للمستقبل الذي يبدأ خارج الخلية (أقصى اليسار) بالزمرة الطرفية الأمينية -NH<sub>2</sub>. [عن المرجع 2، ص. 700، وعن المرجع 13، ص. 730].

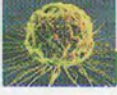


هنالك مرض وراثي خطير، يعرف بفرط الكولستروليمية العائلي familial hypercholesterolemia (فرط كولسترول الدم العائلي)، حيث يرتفع مستوى LDL في بلازما الدم ارتفاعاً ملحوظاً. وينجم هذا الارتفاع بسبب غياب مستقبلات LDL نتيجة طفرة تصيب موضعاً جينياً واحداً، يوجد في أحد الصبغيات الجسدية، ويرمز مستقبل صميم البروتين B. ويصل تركيز الكولسترول في الأفراد متماثلي الزيجوت إلى 680 ميلي غرام في الدسي لتر - في 100 ميلي لتر - (أي 6.8 ميلي غرام في الملي لتر)، مقارنة بمقدار 300 ميلي غرام في الدسي لتر في متغايري الزيجوت. أما المستوى المقبول فهو أقل من 200 ميلي غرام في الدسي لتر. ويتراكم الكولسترول في فرط الكولستروليمية العائلي - بسبب ارتفاع مستوى LDL - في النسيج المختلفة. فتظهر أورام صفر xanthoma في الجلد والأوتار. وما هو أخطر بكثير أن زيادة LDL تؤكسد في الدم، لتشكل LDL مؤكسد (أو LDL ox). تلتهم البلعميات الكبيرة للجهاز المناعي جسيمات LDL المؤكسدة في محاولة للتخلص منها، فتحرق بها، مشكلة خلايا رغوية. تقوم خلايا بطانة الوعاء الدموي باحتجاز هذه الخلايا الرغوية، فتساعد أكثر فأكثر على تشكل اللويحات العصيدية (الشكل 4.26). ويتضيق الشريان بسبب وجود هذه اللويحات، ويحدث الاحتشاء القلبي الذي غالباً ما ينتهي بالموت. ويموت متماثلي الزيجوت وهم ما يزالون يافعين، نتيجة انسداد الشريان الإكليلي.

وتبلغ نسبة متغايري الزيجوت 2 في الألف من سكان عالم الشمال (أي إصابة واحدة في كل 500 فرد). ويكون مستقبل LDL في متماثلي الزيجوت إما غائباً كلياً، أو معيب الوظيفة بسبب "مرض"؛ أي طفرة؛ تصيب الموضع الجيني المرمز لمستقبل صميم البروتين B-100. أما في متغايري الزيجوت، فعدد المستقبلات على سطح الخلية الواحدة، يهبط إلى النصف تقريباً. ويمكن للطفرات التي تصيب جين المستقبل LDL، أن تعطل عملية الالتقام الخلوي في أي مرحلة من مراحل إدخال جسيم LDL داخل الخلية. وبدهي أن تكون أعراض المرض في متغايري الزيجوت أقل وخامة. وتجدر الإشارة إلى أن HDL (الكولسترول الجيد) يترابط بإستيراز (إنزيم استرة)، تحطم الليبيدات المؤكسدة، الأمر الذي يفسر الفائدة المضاعفة من المستويات المرتفعة لهذا البروتين الشحمي: فهو لا يدخل الخلايا من جهة، ويحلّمه من جهة أخرى LDL ox، الذي يسبب تشكل الخلايا الرغوية المسؤولة عن تشكل اللويحات العصيدية.

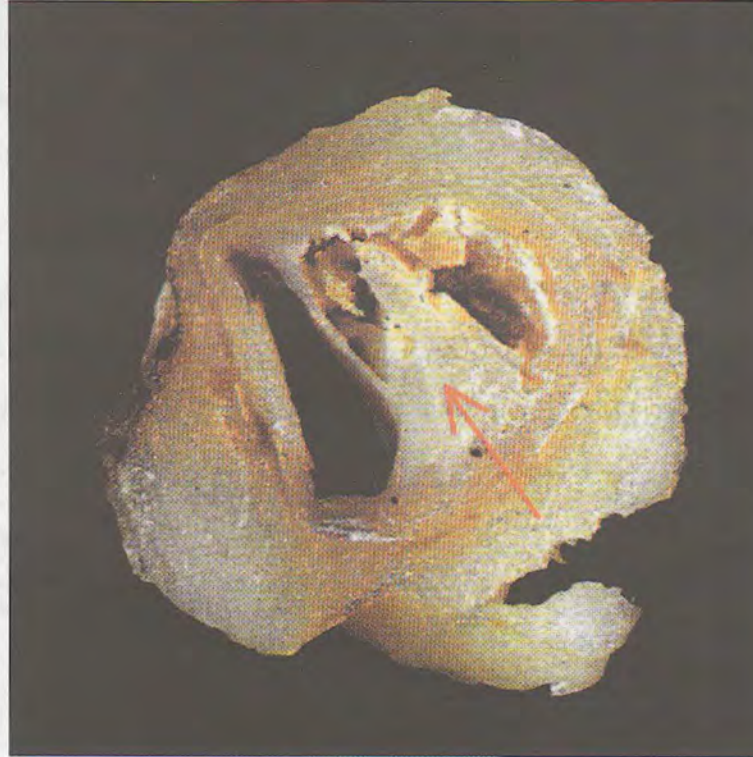
ولكن لا بد لنا أن نولي أهمية خاصة لصميم البروتين E (اختصاراً apoE) ذي الكتلة الجزيئية النسبية (Mr.) 34 كيلو دالتون، والذي يدخل في بنية معظم البروتينات الشحمية (يُرجع إلى الجدول 4.1). إن الجين المرمز لهذا البروتين يوجد في الصبغي التاسع عشر، ويتميز بتعدد أشكال polymorphism كبير. ولكن هنالك ثلاثة أشكال أوسع انتشاراً من غيرها، هي apo E 2، apo E 3، و apo E 4. ومع أن صميم البروتين E يعمل أساساً على استقرار جسيمات IDL، فإنه يؤدي دوراً مهماً في إزالة ثلاثيات أسيل الغليسريدات من الدم عن طريق ارتباط IDL بمستقبلاته الموجودة على سطوح الخلايا؛ تماماً كما يفعل





صميم البروتين B في إدخال الكلستيرول إلى داخل الخلايا. ويدهي أنه إذا ما أصاب الجين المُرمّز لمستقبل صميم البروتين E عيبٌ ما، فإن الكولستيرول وثلاثيات أسيل الغليسول (ثلاثيات الغليسريدات) تتراكم معاً في الدم، وينشأ في النهاية التصلب العصيدي للشرايين (أو اختصاراً تصلب الشرايين)، والاحتشاء القلبي<sup>43</sup>، وداء الزايمر<sup>44،45</sup> أيضاً. ولقد أمكن البرهان على أن لداء الزايمر أصولاً وراثية، نتيجة طفرة ("مرض") تصيب جين مستقبل صميم البروتين E<sup>46،47</sup>.

وتتباين مستقبلات صميمات البروتينات apo E 2 و apo E 3 و apo E 4 في كفايتها في إدخال VLDL داخل الخلايا، ومن ثم عدم تراكمه (مع ثلاثيات أسيل الغليسول، أو ثلاثيات الغليسريدات) في الدم. وتبين أيضاً أن تعطيل جينات apo E 2 و apo E 3 و apo E 4، وكذلك جينات apo B، أدى إلى تراكم ثلاثيات أسيل الغليسول والكلستيرول في الدم، وإصابة الفئران بنوبات قلبية. ويعتبر



5 mm

الشكل 4.26. صورة لوعاء دموي في مقطع عرضي يُري لويحة عصيدية وقد أُشير إليها بسهم أحمر. تغلق اللويحة معظم لمعة الوعاء الدموي. وتتميز اللويحة بغناها بالكلستيرول السيء (البروتين الشحمي خفيض الكثافة LDL) لأن خلايا بطانة الوعاء الدموي تحتجز الخلايا الرغوية، وهذه ليست سوى البلعميات الكبيرة التي حاولت التخلص - كخلايا كائنة - من جسيمات LDL، فأصبحت حبلية بها، وتحولت إلى خلايا رغوية، شكلت اللويحة العصيدية. [عن المرجع 2، ص. 701]. يبلغ القطر الوعاء الكلبي المبين في الشكل قرابة 41 ميلي متر، وقطر لمعته 17 ميلي متر تقريباً، وأغلقت اللويحة قرابة 9 ميلي متر من اللمعة.

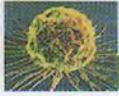


المستقبل apo E 3 أكفاً هذه المجموعة من مستقبلات صميم البروتين E، وأكثرها شيوعاً. إن 80 في المئة من الأوروبيين لديهم على الأقل نسخة واحدة معيبة من الجين apo E 3، و 39 في المئة لديهم نسختان معيبتان. ولكن هنالك 7 في المئة لديهم نسختان طافرتان من الجين apo E 4، الأمر الذي يجعلهم معرضين أكثر من غيرهم بكثير للأمراض القلبية. وكلما اتجهنا في أوروبا من الجنوب (إيطاليا مثلاً) إلى الشمال (السويد وفنلندا)، كلما ازدادت نسبة حدوث الطفرة في الجين apo E 4، حيث تصبح نسبة الجنوب إلى الشمال واحد إلى ثلاثة. وتزداد أمراض القلب بالنسبة ذاتها. ويعكس هذا تزايد كمية الليبيدات (الشحومات) في الطعام اليومي، ومما يثير الدهشة في ما يتعلق بالعلاقة بين نمط الغذاء وبين الأمراض القلبية ما يمكن ملاحظته في سكان غينيا الجديدة. فأمراض القلب نادرة بينهم ما داموا يتناولون طعامهم التقليدي (البطاطا البرية، وقصب السكر، ووجبات عارضة من لحوم فقيرة بالليبيدات، توجد في حيوانات الغابة، وبخاصة الجرابيات - الكانغارو والأبوسوم). ولكن ما إن ينتقلون إلى حياة المناجم، ويتناولون طعاماً غريباً غنياً بالليبيدات (كالهامبرغر والبطاطا المقلية - وجبة ماكدونالد رائدة العولمة)، حتى ترتفع لديهم الأمراض القلبية، التي تحدث حتى في مراحل مبكرة. إن طفور الجين apo E 4 عموماً يغزر في بلدان الشمال، ويقل في بلدان الجنوب.

أمّا فيما يتعلق بداء ألزايمر alzheimer، فمن المعروف أن هذا المرض ينجم عن تشكل صفائح من سكاكر معقدة، ترتبط ببروتينات خاصة وبأملاح الألمنيوم. وتعرف هذه المعقدات الرقائقية باسم الصفائح النشوانية بيتا beta amyloids، تترسب في الخلايا العصبية للدماغ وفي عصبوناته (لأنها لا تذوب في الدم)، وتقطع الاتصالات بين العصبونات، فيظهر تأثير ذلك على شكل خرف dementia، قد يبدأ في عمر مبكر. وتجدر الإشارة إلى أن أواني الطهو المصنوعة من الألمنيوم - خلافاً لما اعتُقد في المراحل الأولى من اكتشاف الصفائح النشوانية - لا علاقة لها بحدوث المرض أو تطوره. ولكن يمكن القول عموماً: إن للأمراض كلها علاقة بالناحية الوراثية، على الأقل فيما يتعلق بالدفاعات المناعية للفرد التي ترتبط في مراحل مختلفة من بناء الاستجابة المناعية وتطورها بالتأهب الوراثي.

لقد اكتشفت العلاقة بين حدوث داء ألزايمر وبين الجينات في أواخر ثمانينات ومطلع تسعينات القرن الماضي، حيث تبين أن المرض شائع في أفراد مجموعة من الأمريكيين، يتحدر أفرادها من أسرة ذات أصل ألماني. تلى ذلك اكتشاف ثلاثة جينات ذات علاقة بالظهور المبكر لأعراض داء ألزايمر. إن أحد هذه الجينات يوجد في الصبغي الحادي والعشرين، والجينان الآخران في الصبغي الرابع عشر. ولكن اكتشف ما هو أهم من ذلك عام 1993، إذ تبين أن هنالك جيناً يوجد في الصبغي التاسع عشر (حيث توجد جينات صميم البروتين E)، وأن داء ألزايمر لدى المسنين يرتبط بوجود هذا الجين، الذي لا يعدو كونه جين صميم البروتين E نفسه. كما اتضح أيضاً أن لدى مرضى داء ألزايمر مستويات عالية من الكلستيرول في الدم. وتبين أيضاً أن وجود نسخة واحدة طافرة من الجين apo E 4، يرجئ ظهور المرض حتى الخامسة والسبعين، مقارنة بسن الرابعة والثمانين لأسوياء عائلات ينتشر فيها المرض.





وتبلغ نسبة من يحملون نسخة واحدة طافرة من الجين apo E 4 قرابة 47 في المئة، مقارنة بعشرين في المئة لدى أسوياء عائلات ينتشر فيها عادة داء ألزايمر. أما في من لديهم نسختان طافرتان من الجين apo E 4 (وتبلغ نسبتهم بين الأوربيين سبعة في المئة) فإن احتمال إصابتهم بسن الثامنة والستين، يبلغ 71 في المئة. ومما تجدر الإشارة إليه أن تأثير طفور النسختين من الجين apo E 4 في النساء يكون أقوى منه في الرجال.

إن الفرق في تسلسل الجينين apo E 3 و apo E 4 (وهما أكثر شيوعاً من الجينين الآخرين apo E 1 و apo E 2، وبخاصة الجين apo E 3 ذي الشيع الواسع)، هو أن نكليوتيد الأدين (A) رقم 334 في الجين apo E 3 أصبح نكليوتيد الغوانين (G) في الجين apo E 4. كما أن نكليوتيد الأدين (A) رقم 472 في الجين apo E 3، أصبح أيضاً نكليوتيد الغوانين (G) في الجين apo E 2. لقد استتبع ذلك أن صميم البروتين E 4 يحوي جزيئين من الحمض الأميني الأرجنين، وأن صميم البروتين E 2 يحوي جزيئين من الحمض الأميني السيستئين. وبدهي أن تغير هذه الطفرة النقطية (التي تحدث في جين يبلغ طوله 897 نكليوتيداً) من بنية المستقبل، الأمر الذي ينعكس على وظيفته؛ أي على أدائه وكفايته في إدخال البروتينات الشحمية إلى داخل الخلية. ونذكر أخيراً أن الملاكمين ولاعبي كرة القدم الذين لديهم نسختان طافرتان من apo E 4، يكونون (بسبب تلقيهم ضربات كثيرة على الرأس) عرضة للإصابة بداء ألزايمر أكثر من غيرهم ممن لا يحترفون هذين النوعين من الرياضة، ويحملون في الوقت نفسه النسختين الطافرتين من apo E 4.

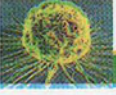
وإذا أردنا أن نلخص النقاط الأساسية التي وردت في هذه الفقرة، فإننا نذكر مايلي:

1. إن للاحتشاء القلبي، وللتصلب العصيدي للشرايين (أو اختصاراً تصلب الشرايين)، ولداء ألزايمر جينات خاصة مشتركة، ترمز مستقبلات توجد على سطوح الخلايا كافة، وتقوم بإدخال البروتينات الشحمية إلى داخل هذه الخلايا. كما أن حدوث هذه الأمراض يرتبط بنمط الغذاء وبعادات اجتماعية معينة، كالتدخين وتناول الكحول.
2. يتم امتصاص الكولستيرول وثلاثيات أسيل الغليسرول (اختصاراً ثلاثيات الغليسرول) ومواد دسمة أخرى من عصارة الأمعاء (الكيلوس chylus)، التي تتشكل نتيجة هضم الأغذية، وتصل إلى الكبد عن طريق الوريد البابي الكبدي.
3. بالنظر إلى عدم استقطابية جزيئي الكولستيرول وثلاثيات أسيل الغليسرول (أي بسبب عدم وجود شحن كهربائية يحملها هذان الجزيئان)، فإنهما لا يذوبان في البلازما الدموية. لذا، فإن خلايا الكبد تربطهما ببروتينات خاصة هي صميمات البروتين apoproteins ذات الأنواع التالية: apo A و apo B و apo C و apo E. تقوم هذه البروتينات بوظيفتين اثنتين:



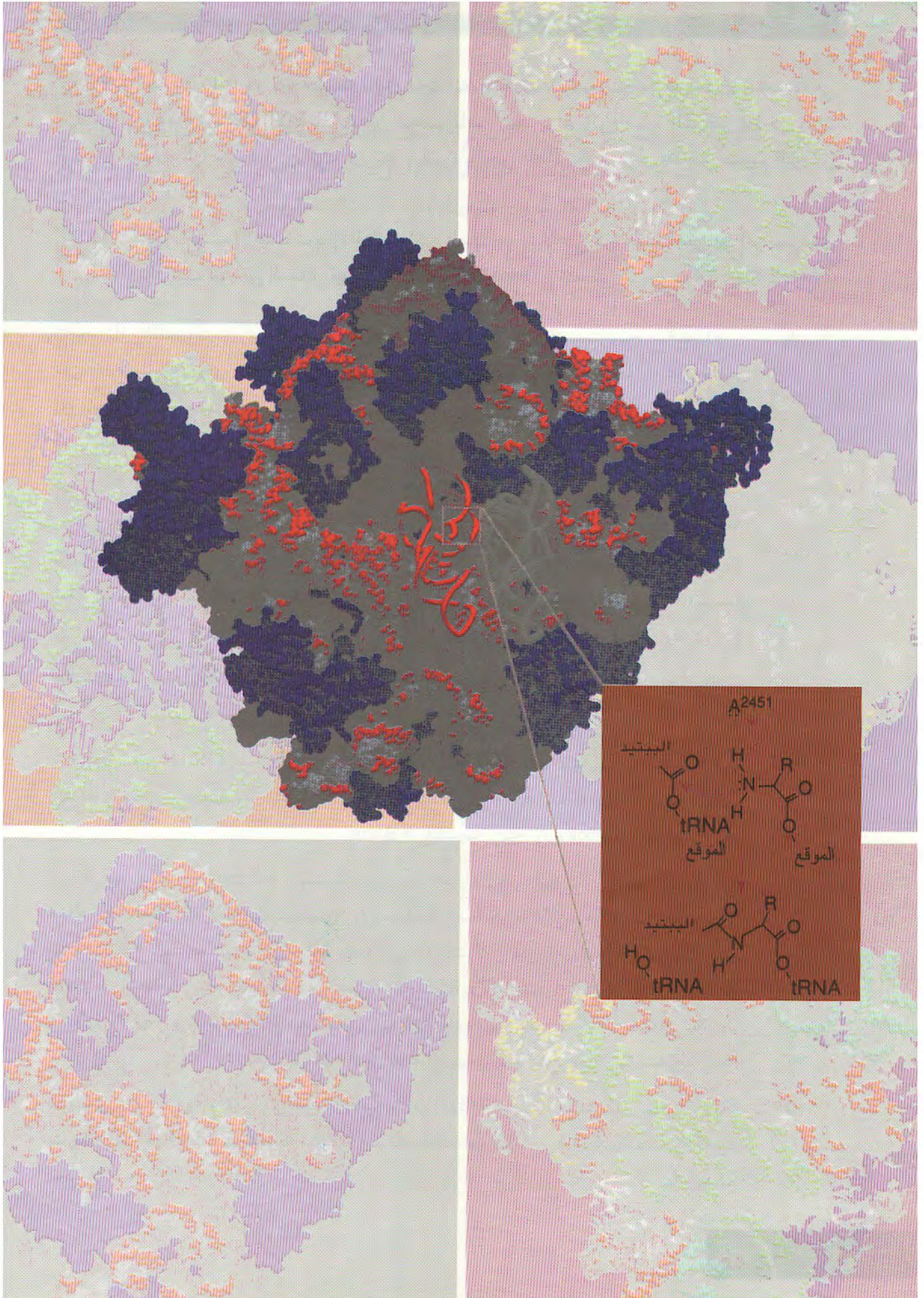
- أولاً. جعل الليبيدات المرتبطة أكثر ذوباً في بلازما الدم.
- ثانياً. ربط الجسيم البروتيني الشحمي بمستقبله الخاص به الموجود على سطح الخلية كي يتم إدخال هذه الجسيمات واستقلابها. ويتم هذا الإدخال بضرورة الالتقام الخلوي. مع العلم بأن الكلستيرول ضروري لبناء الأغشية الخلوية.
4. تم تصنيف جسيمات البروتينات الشحمية في ستة أنواع (يُرجع إلى الجدول 1.4)، أهمها VLDL و IDL و oxLDL و LDL و HDL.
5. يوجد موضع جيني لمستقبل صميم البروتين B. إذا ما طفر الجين، فإن متماثلي الزيغوت يصابون بفرط الكولسترولمية العائلي (فرط كولستيرول الدم العائلي)، ويموت المريض وهو ما يزال يافعاً نتيجة تشكل اللويحات العصيدية في الشرايين الإكليلية. ويكون مستوى الكولستيرول على الأقل ثلاثة أضعاف أكثر من الأسوياء. وينجم تراكم الكلستيرول في الدم إمّا عن غياب مستقبل صميم البروتين B كلياً، أو بسبب تعطل وظيفته في ربط LDL (الكلستيرول السيئ) وإدخاله داخل الخلية. وتكون أعراض المرض في متغايري الزيغوت أقل وخامة.
6. إن للبروتين الشحمي HDL (الكولستيرول الجيد) فائدة مضاعفة: فهو لا يدخل الخلايا (بسبب عدم وجود مستقبل له) من جهة، ويحلّمه من جهة أخرى oxLDL، فيقلل من فعله المؤذي في تشكيل الخلايا الرغوية.
7. يوجد صميم البروتين E بأشكال عديدة (تعدد الأشكال polymorphism)، من أهمها apo E2، و apo E3، و apo E4؛ لكل منها مستقبله الخاص به على سطح الخلية.
8. توجد الجينات المرمزة لهذه المستقبلات في الصبغي التاسع عشر. إذا ما حدثت طفرات نقطية (تغير أساس واحد) في جين المستقبل apo E 3 الأكثر شيوعاً، فإننا نصبح إما في جين المستقبل apo E 2، أو جين المستقبل apo E 4.
9. إن الأفراد متماثلي الزيغوت في ما يتعلق بجين المستقبل apo E 4، يراكمون في بلازما الدم مستويات عالية من ثلاثيات أسيل الغليسرول. وينجم ذلك (كما هي الحال في طفرة جين المستقبل apo B، وتراكم الكلستيرول في الدم)، إمّا عن غياب المستقبل apo E 4، أو عن تعطل هذا المستقبل. يصاب الأفراد متماثلو الزيغوت فيما يتعلق بجين المستقبل apo E 4 بأمراض القلب وتصلب الشرايين وداء ألزايمر. وتكون نسبة الإصابات في هؤلاء الأفراد أعلى من متماثلي الزيغوت فيما يتعلق بالجنيين apo E 2 و apo E 3.
10. تكون أمراض الاحتشاء القلبي، والتصلب العصيدي للشرايين، وداء ألزايمر أعلى عموماً في بلاد الشمال منها في الجنوب بسبب النسبة العالية لليبيدات (الشحوم) في القوت اليومي.





11. ينشأ داء ألزايمر نتيجة تشكل اللويحات النشوانية بيتا (بروتينات سكرية ذات بنية معقدة) في الدماغ، فتقطع الاتصالات بين العصبونات، مما يؤدي إلى إصابة المريض بالخرف. إن لداء ألزايمر أصل وراثي، ويرتبط مباشرة بالجين الطافر الذي يُرمز مستقبل صميم البروتين E 4 خاصة.
12. تكون نسب الإصابات بداء ألزايمر لدى الملاكمين ولاعبي كرة القدم أعلى من أقرانهم ذوي التركيب الوراثي المماثل فيما يتعلق بالجين apo E 4 (أي متماثلي الزيجوت apo E 4/apo E 4).







## الفصل الخامس

### الجينات غير التقليدية جينات RNA الصُغرى و"الجينات الكاذبة"

#### 5. 1. مقدمة عامة

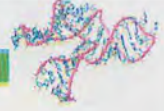
كما سبق أن عرضنا في مطلع الفصل السابق، فإن أهم ما يميز ماكينة "تورينغ" هو المقدرة على التنسخ، وإن أهم ما يميز حاسوب "فون نومان" هو المقدرة على التنسخ، واختزان المعلومات، واستعادتها، ومعالجتها. أما أهم ما يميز الجمل الحية فليس ما يخصص حاسوب "فون نومان" فحسب، إنما أيضاً المقدرة على تحويل المعلومات (النمط الجيني) إلى خلال تميز الكائن الحي (النمط الظاهري)، وتحويل هذه المعلومات، كي تنشئ خلالاً محورة (جديدة) بوساطة الطفر (حدوث التنوع). وكما نعلم، فإن التطور الدارويني يقوم على الأسس التالية:

1. نسخ الجينات (المعلومات) مرات عديدة؛ أي حدوث التوالد أو التكاثر.
2. اختلاف أو تغير بعض الجينات (المعلومات)؛ أي حدوث الطفر (التغاير).
3. انتقاء بعض الجينات المتغايرة (المتخالفة) على حساب جينات أخرى؛ أي الانتقاء الطبيعي.

ولكن كما كنا أسلفنا في الفصل الثالث، فإن التطور كان موجهاً ولم يكن أبداً تصادفياً (بفضل القوى الطبيعية الأربع والقوى التكافؤية واللاتكافؤية خاصة). وكان ذا معنى، ولم يكن أبداً عشوائياً، أدى إلى نشوء حياة ذكية، توجّها ظهور الإنسان، إذ لولا هذا الخلق سيكون الكون والوجود كلاهما بلا معنى. إن ثابتة الترابط  $Ka$  تمثل الآلية الفعلية لحدوث هذا التطور الموجه ذي المعنى، الذي اشتمل بطبيعة الحال على التنوع.

وعلينا أن نعرض بإيجاز - قبل أن نعالج موضوع الجينات غير التقليدية - لأمرين أساسيين: يتمثل الأول بطبيعة نظرية المعلومات المشار إليها، والتي تتبدى بالتساؤل السطحي حول أسبقية



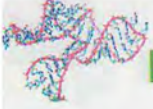


البذرة germ (أو البيضة) أم الكائن نفسه. فهل سبقت البيضة الدجاجة أم العكس؟ منذ عام 350 قبل الميلاد، نَظَر "أرسطو" Aristote (384 - 322 قبل الميلاد) الإجابة الصحيحة على هذا التساؤل: إن "مفهوم" الدجاجة متضمن في البيضة، وإن جوزة البلوط تكون - حرفياً - "مزودة بالمعلومات" الخاصة بالمشروع اللازم لإنشاء شجرة البلوط. وكان "ماكس ديلبروك" Max Delbrück (1906 - 1980) الذي حاز على جائزة نوبل للطب أو الفيزيولوجيا عام 1969، يعلق مازحاً: إن على لجنة جائزة نوبل أن تمنح "أرسطو" جائزة نوبل للعلماء الأموات لاكتشافه DNA<sup>1</sup>.

أمّا الأمر المهم الثاني الذي لا بد من الإشارة إليه، فيتعلق بانفصال الصفات (الخلال) وانعزالها، اللذين برهن عليهما الراهب النمساوي "جوهان غريغور مندل" H. G. Mendel (1822 - 1884) في ستينات القرن التاسع عشر. فكما هو معلوم، قام هذا الراهب طيلة ثماني سنوات بزراعة ما يزيد على 30 ألف نبتة في الحديقة الفسيحة التابعة للدير، 6 آلاف منها في عام 1860 فقط. كان "مندل" يقوم بعمليات إخصاب صناعية (تهجين) بين سبعة ضروب وأنواع من نبات البازلاء (البسلة، أو البسلة pea). فكان يختار بذوراً مستديرة أو منتفخة، ذات سطح أملس، أو جعد. أو نباتات ذات أزهار محورية، أو طرفية، أو ذات سيقان طويلة أو قصيرة؛ أي خَلَّة بسيطة. وجد "مندل" أن نسبة إحدى خلال (الصفات) (شكل البذور أو ملمسها مثلاً) في 19 959 نباتاً من الجيل الثاني إلى خَلَّة (صفة) أخرى مماثلة هي 2,98 (أي نسبة 14 949 إلى 5 010). إن هذه النسبة هي في الواقع 3؛ أي 3 إلى 1. فاستنتج "مندل" أن هذه الخَلَّة هي سائدة لأنها ظهرت ثلاث مرات أكثر من الخَلَّة الأخرى، التي هي صاغرة. كما اكتشف "مندل" أن الخَلَّتَيْن المدروستين، تعودان لتنفصلا في الجيل الثالث. وتمّ على هذا النحو اكتشاف قانوني الوراثة الشهيرين: انتقال خلال وانعزالها، والخلال السائدة والصاغرة. ولأنه كان بارعاً في الرياضيات، ومشهوراً بشهيته إلى الطعام، فلقد اكتشف "مندل" أنه يمكن تمثيل هذين القانونين بالتعبير الجبري:  $(1+3)^2$ ؛ أي 9 : 3 : 3 : 1 (الجيل الثاني). وأيضاً بالتعبير الجبري:  $(1+3)^3$ ؛ أي 27 : 9 : 9 : 3 : 3 : 3 : 3 : 1 (الجيل الثالث). وكما هو معلوم أيضاً، فلقد بقي قانونا "مندل" "طي" "النسيان" (على الرغم من نشرهما في مجلة علمية مرموقة آنئذ) طيلة أربعين عاماً تقريباً، إلى أن أعيد اكتشاف القانونين في مطلع القرن الماضي من قبل ثلاثة باحثين، كل على انفراد. ويُعتقد أن "نسيان" قانوني "مندل" كان متعمداً من قبل بعض معاصريه.

إن ما يهمنا أكثر من هذا الموضوع في دراستنا للجينوم البشري هو أن قانوني "مندل" يعكسان على نحو مثالي توارث (انتقال) خلال بسيطة، ترجع حصراً إلى جين واحد، كالجين المسؤول عن مرض بيلة الفينيل كيتون يوريا phenylketonuria (عيب وراثي يصيب السبيل الاستقلابي للحمض الأميني الفينيل ألانين، وينجم عن طفرة نقطية تتناول إنزيماً مهماً لاستقلاب هذا الحمض)، أو كالجين المسؤول عن الهيموغلوبين المنجلي، أو التليف الكيسي، أو داء هنتنغتون.... ويعكس هذان القانونان بدقة أقل، أو قد لا يعكسان أبداً، توارث خَلَّة تنجم عن الفعل التآزري لعدد من الجينات التقليدية،





وبخاصة إذا كانت هذه الخلة ترتبط بالجينات غير التقليدية، أو السمات ما بعد الجينات. وكما ذكرنا غير مرة، فإن عمل الجينات المرمزة للبروتينات، يُنظَّم بصورة أساسية من قبل البروتينات وRNA الصغري والإنترونات.

كما كنا عرضنا في الفصل الأول من هذه الدراسة، فلقد تم منذ ثلاثة أعوام اكتشاف طبقتين جديدتين من المعلومات الوراثية، وذلك بالإضافة إلى الجينات التقليدية (المرمزة للبروتينات)، التي أتينا على عرض مكثف لبعض منها في الفقرة السابقة. وتمثلت الطبقة الأولى بما يقل عن 1.5 في المئة من الجينوم البشري. أما الطبقتان الأخريان من المعلومات الوراثية، فتشكلان في معظهما خلال (صفات) الفرد البشري. وتم - في أكبر خطأ حدث في تاريخ البيولوجيا - تجاهلهما لأسباب ألمحنا إلى بعضها فيما سبق؛ من أهمها التركيز المتفرد على الجينات التقليدية بغية استنباط أدوية للأمراض التي يسببها العيب الذي يصيب هذه الجينات. ونجم هذا التركيز المتفرد والتسابق المحموم (حمى البحث عن الذهب البشري) عن تحالف رأس المال مع العلم. ومع أن تقدماً كبيراً تحقق في مجالات عديدة، ومع أن الحرب على السرطان أعلنت من قبل الرئيس الأمريكي "ريتشارد نيكسون" عام 1973، وفي ما عدا سلسلة الجينوم البشري وعدداً كبيراً من جينومات الأحياء الأخرى، فإن الآمال والمشاريع كانت طموحة أكثر من اللازم، وربما كان بعضها مضللاً (كالمعالجة الجينية، واللقاحات الجينية، والاستنساخ البشري).

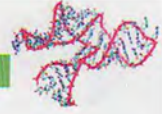
ويمكننا أن نتلمس أهمية الطبقتين الجديدتين من المعلومات الوراثية؛ أي الجينات غير التقليدية (جينات RNA والجينات الكاذبة)، وواسمات ما بعد الجينات، بطرحنا التساؤلات التالية:

1. كيف استطاع النوع البشري أن يبقى على قيد الحياة بجينوم معظمها (أكثر من 98.5 في المئة) رُكمي، أو حُطام تطوري أو سقط طفيلي، لا فائدة منه؟
2. لماذا لم نستطع (على الرغم من سلسلة كامل الجينوم البشري) أن نحدد بتقريب معقول عدد الجينات التقليدية (المرمزة للبروتينات)، ونردد باستمرار أن هذا العدد يتراوح ما بين 20 و 40 ألف جين؟ (حالياً قرابة 23 688 جين).
3. لماذا يجب أن نجري مئات المحاولات لاستنساخ حيوان بالغ، في حين يسهل استنساخ الجنين؟
4. لماذا يستحيل الآن ومستقبلاً استنساخ الإنسان؟
5. لماذا لا تنتقل خلة من الخلال (مرض وراثي ما مثلاً) وفقاً لقانوني "مندل"، بل تغيب عدداً من الأجيال لتعود وتظهر من جديد<sup>6</sup>.

إن توارث الجينات التقليدية لا يمكن - بطبيعة الحال - أن يقدم إجابات مقنعة لهذه التساؤلات.

تتألف الجينات غير التقليدية (الطبقة الثانية من المعلومات) من:





أولاً: جينات RNA فقط RNA - only genes ، وتشمل :

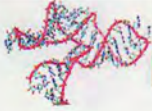
- أ. جينات RNA الصغرى microRNA (أو RNA الميكروي).
  - ب. جينات RNA مضاد المعنى antisenseRNA ، أو جينات RNA الاعتراضي RNA i .
  - ج. جينات المحولات الريبية riboswitches .
- ثانياً: الجينات الكاذبة pseudogenes .

## 5. 2. جينات RNA فقط

دفعاً لأي التباس ، علينا أن نؤكد منذ البداية أن جينات RNA فقط اكتشفت منذ سنوات قليلة جداً ، وتقع إما ضمن الإنترونات نفسها (التسلسلات ضمن الجين الواحد التي تفصل الإكسونات - التسلسلات المرمزة للبروتين - بعضها عن بعض ، والأنترونات لا ترمز حموضاً أمينية أو بروتينات) ، وتعرف عندئذ بالتسلسلات ضمن أو داخل الجين intragenic ، وترمز أنواع RNA الصغرى. أو تقع خارج الجين ، وتعرف عندئذ بالتسلسلات بين الجينات intergenic ، وترمز المحولات الريبية. أمّا مضادات المعنى ، فننشأ من شريطة DNA المتممة للشريطة التي تحوي تسلسلات الجين في حلزون DNA المزدوج ، ولكن غالباً ما تتشكل من قطع قصيرة من الإنترونات ، تحقق شكل جزيء مزدوج الشريطة ، له شكل دبوس الشعر ، ويبلغ طوله 25 نكليوتيداً تقريباً. وعلينا أن نؤكد أيضاً أن هذه الجينات تشكل جزءاً مما كان يعرف بالحطام أو السقط ، أو الرّمم التطوري ، الذي يشكل أكثر من 98.5 في المئة من كامل الجينوم البشري. وأن لا علاقة لهذه الجينات بالجينات التي تنتسخ على شكل RNA ريبوزومي (أو rRNAs) ، أو على شكل RNA ناقل (أو tRNA). ذلك أن جينات هذين النوعين من RNA ، توجد ضمن الجينوم البشري التقليدي ، الذي يشكل أقل من 1.5 في المئة من كامل الجينوم. ويبلغ عدد جينات rRNA و tRNA بضعة آلاف ، وتم تعرفها منذ سبعينات القرن الماضي (انظر ، من أجل تفصيل أوسع عن هذين النوعين من الجينات ، الكتاب الموسوم بالعنوان "مقدمة في علم الجين" ، ص 33 - 40 ، للمؤلف ، منشورات جامعة دمشق 1987). وإذا كان عدد جينات الإنسان المرمزة للبروتينات ، يبلغ 23 ألفاً تقريباً ، فإن مثل هذا العدد ، وربما أكثر ، خاص بجينات نشطة من RNA فقط ، ولا ترمز أي بروتين ، إنما تغير تغييراً مباشراً سلوك الخلية ، ومن ثم سلوك الكائن الحي .

وكما كنا عرضنا في الفصل الثاني من هذه الدراسة ، فإن الحياة بدأت قبل 4,2 مليار عام تقريباً (كان عمر الأرض ما يقرب من ثلاثة ملايين عام) بجزيء RNA . ومع أن عالمنا الحالي يقوم على جزيء DNA ، فإن تحول النمط الجيني إلى النمط الظاهري (البروتينات) ، لا يمكن أن يحدث من دون توسط جزيئات RNA . والبروتينات هي "حياة" الخلية والجسم ، لأنها تنجز الأفعال البيولوجية كافة (حصان





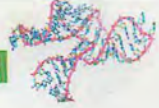
الشغل). أضف إلى ذلك أن نكليوتيدات RNA (أي غير المُرجعة)، وليس نكليوتيدات DNA (المُرجعة)، هي التي تخزن الطاقة (ATP و GTP مثلاً)، وتنقلها (NAD و FAD مثلاً). كما أن المحولات الريبية والتيلوميراز والريبوزيمات تحوي تسلسلات من RNA. ويستطيع هذا الجزيء الخطي الرقمي أن يحفز تقريباً أي تفاعل تقوم به الإنزيمات العادية (أي ذات الطبيعة البروتينية). وقد تكون المحولات الريبية والهدبيات إحدى شواهد قبور عالم RNA، أو على الأصح، تتوسط عالمي RNA و DNA.

وبوسع جزيئات RNA أن تنجز أي عمل بيولوجي يمكن تصوره. إذ يمكن لشداف منها أن يرتبط بعضها ببعض، أو ترتبط بحلزون DNA، أو بإحدى شريطيه، بالإضافة إلى أنها ترتبط بطيف واسع من الجزيئات البروتينية. كما أن هنالك فرقاً أساسياً بين جزيء RNA وجزيء البروتين. إن هذا الجزيء الأخير ينجز وظائفه بسبب شكله الفراغي ثلاثي الأبعاد، فهو جزيء مضاهي analogue، يرتبط بربيطته بسبب تطابق السطوح، كما تتطابق سطوح القفل والمفتاح، أمّا جزيء RNA فهو جزيء رقمي digital؛ يطفو خطياً في السائل إلى أن يجد تسلسلاً متمماً من DNA أو من RNA، فيرتبط به، مشكلاً سلسماً ذا قائمتين وعوارض. فتعقد الشكل الفراغي ثلاثي الأبعاد ذي السطوح المضاهية للجزيء البروتيني، تقابله بساطة جزيء RNA ذي التسلسل الخطي الرقمي لأربعة نكليوتيدات فقط (تقابل هذه النكليوتيدات الأربعة في جزيء RNA عشرين حمضاً أمينياً في جزيء البروتين). فلا عجب أن بدأت الحياة بجزيء RNA، حيث سار به التطور الموجه ذو المعنى من الأبسط إلى الأعقد فيما يتعلق بالبنية، ومن الأقل أداء وكفاية إلى الأكثر فاعلية ومردوداً في ما يتعلق بالوظيفة. ونعود لنؤكد أن جينات RNA غير المُرمّز (الصّغري ومضادات المعنى والمحولات الريبية والإنترونات)، تنظم (مع البروتينات) عمل الجينات المرمزة، وهي مسؤولة عن خصائصنا الفردية الجسدية والنفسية. إن جزيء RNA هو بحق سيد الخلية.

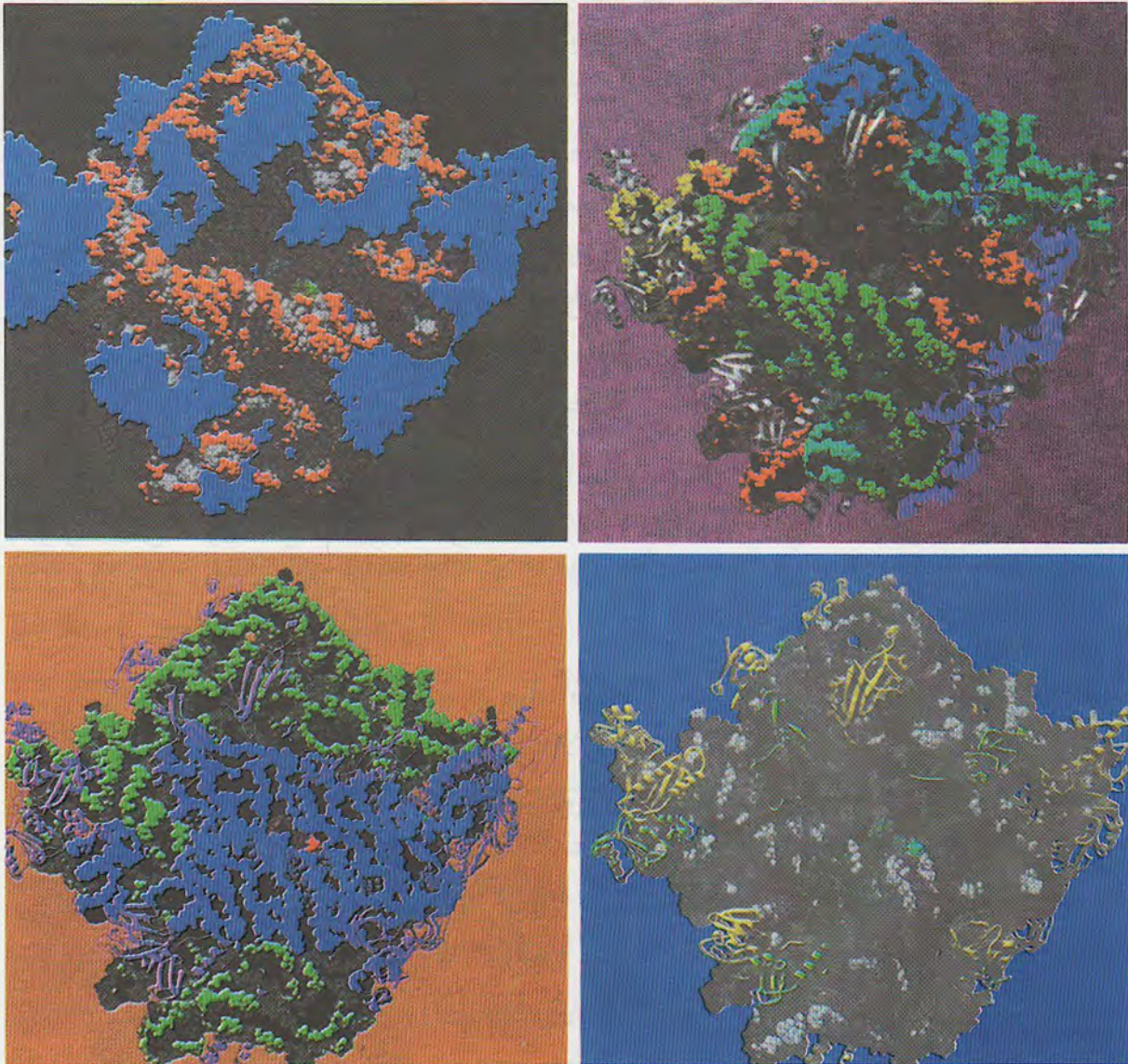
## 5. 2. 1. جينات RNA الصّغري

سبق أن أشرنا غير مرة إلى أن الجين غالباً ما يتألف من نوعين من تسلسلات DNA لإحدى شريطي حلزون "واتسون - كريك". يرمز النوع الأول الحموض الأمينية في سلسلة الببتيد، وتعرف بالإكسونات. تعترض هذه الإكسونات تسلسلات النوع الثاني غير المرمّزة، وتعرف بالإنترونات. فالجين الواحد يبدأ بالإكسون الأول، وينتهي بالإكسون الأخير، في حين أن الإنترونات تتوضع داخل الجين؛ بين الإكسونات. ولقد عُرف منذ زمن طويل أن آلية معينة تقطع نقاط الوصل، فتفصل الإكسونات عن الإنترونات، ثم يحدث بالآلية نفسها ربط (تجديل) splicing الإكسونات بعضها ببعض ليتشكل الرسيل (mRNA). وكان يعرف أيضاً أن هذه الإنترونات تتدرك (تحلمه) وتتلاشى. ولكن برهن في ثمانينات القرن الماضي ثلاثة باحثين، أولهم "توماس سيش" Thomas Cech، أن شدة من هذه الإنترونات تلتف على لب بروتيني حامل، وتنجز عمليتي القطع والوصل (التجديل). فتم لأول مرة البرهان على أن بوسع RNA أن يحفز عملاً كان يقتصر حتى الآن على الإنزيمات البروتينية. فأطلق عندئذ على هذه



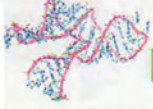


الجسيمات اسم الريبوزيمات ribozymes (مفردها ريبوزيم). وأتى هذا الاسم من ضمغ كلمتين: ريبو، وتشير إلى الحمض النووي الريبى RNA. وزيم، وتشير إلى إنزيم. ونال العلماء الثلاثة على هذا الاكتشاف جائزة نوبل للطب أو الفيزيولوجيا. كما تبين في أواخر العام 2003 أن الريبوزوم (الجسيم الذي ينضد الحموض الأمينية، ويربطها بعضها ببعض لتشكل السلسلة الببتدية) هو أيضاً ريبوزيم (الشكل 1.5). انظر، من أجل تفصيل أوسع لخصائص جزيء RNA وللريبوزوم وللريبوزيم، المرجع 4، ص. 242 - 258. وتجدر الإشارة إلى أن اكتشاف الفعل التحفيزي (الإنزيمي) لجزيء RNA، أدى إلى إعادة النظر في فرضيات نشوء الحياة، والبرهان تدريجياً على أن هذا النشوء بدأ بجزيء RNA، ثم ظهرت البروتينات، وأخيراً DNA.

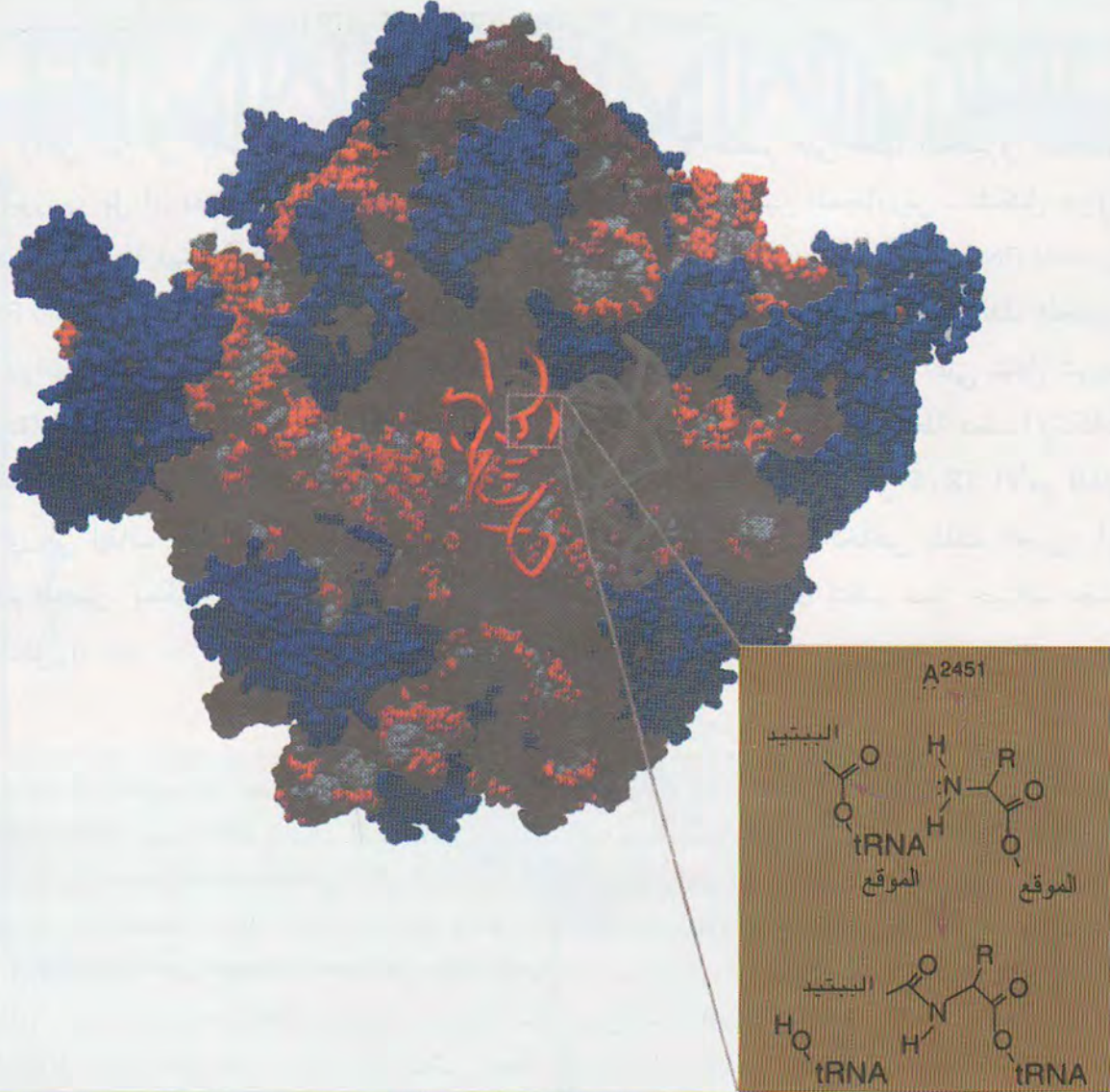


الشكل 1.5. القسم A. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب للوحدة الكبيرة 50S للريبوزوم (وهو ريبوزيم)، نتج عن دراسة تحليلية بتقنية انعراج الأشعة السينية (أو البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية). يُنظر إلى الموقع الفعال (حيث



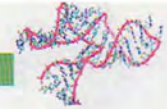


← يتم تشكيل الرابطة الببتيدية بين ثمالي حمضين أميين متتاليين ، انظر الشكل التالي (B.1.5) في أربعة مستويات (اتجاه عقارب الساعة). يظهر نوعا rRNA؛ أي S 5 و S 23 بالبرتقالي والأبيض، والبروتينات (أكثر من 30 نوعاً) بالأزرق والأصفر. [عن Ban, N. et al. Science 289, 905 - 920 (2000)]. انظر أيضاً الشكلين M.1.2 و N.1.2، والشكلين A.14.2 و B.14.2.



الشكل 1.5. القسم B. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب للوحدة الكبيرة S 50 للريبوزوم (وهو ريبوزيم)، نتج عن دراسة تحليلية بتقنية انعراج الأشعة السينية (أو البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية)، يُنظر إلى الوحدة من الأعلى. تظهر البروتينات (أكثر من 30 بروتيناً) بالقرمزي و S 23 rRNA بالبرتقالي، و S 5 rRNA (الذي يتوضع في القمة) بالخمري (البرغندي) والأبيض، والموقع A (من أمينوأسيل aminoacyl، مقرر ربط الحمض الأميني) بالأخضر. ويظهر الموقع P (من ببتيديل peptidyl، موقع تشكيل الرابطة الببتيدية) بالأحمر. يمثل القسم الأيمن السفلي من الشكل (وهو مخطط ترسمي تفصيلي) آلية نقل زمرة الببتيديل التي يحفزها tRNA. إن الأدينين رقم 2451 في S 23 rRNA يصبح، بسبب بيئته الصغرية (المكروية) داخل بنيته المثناة، قلوياً (أساسياً أو قاعدياً) على نحو غير عادي،



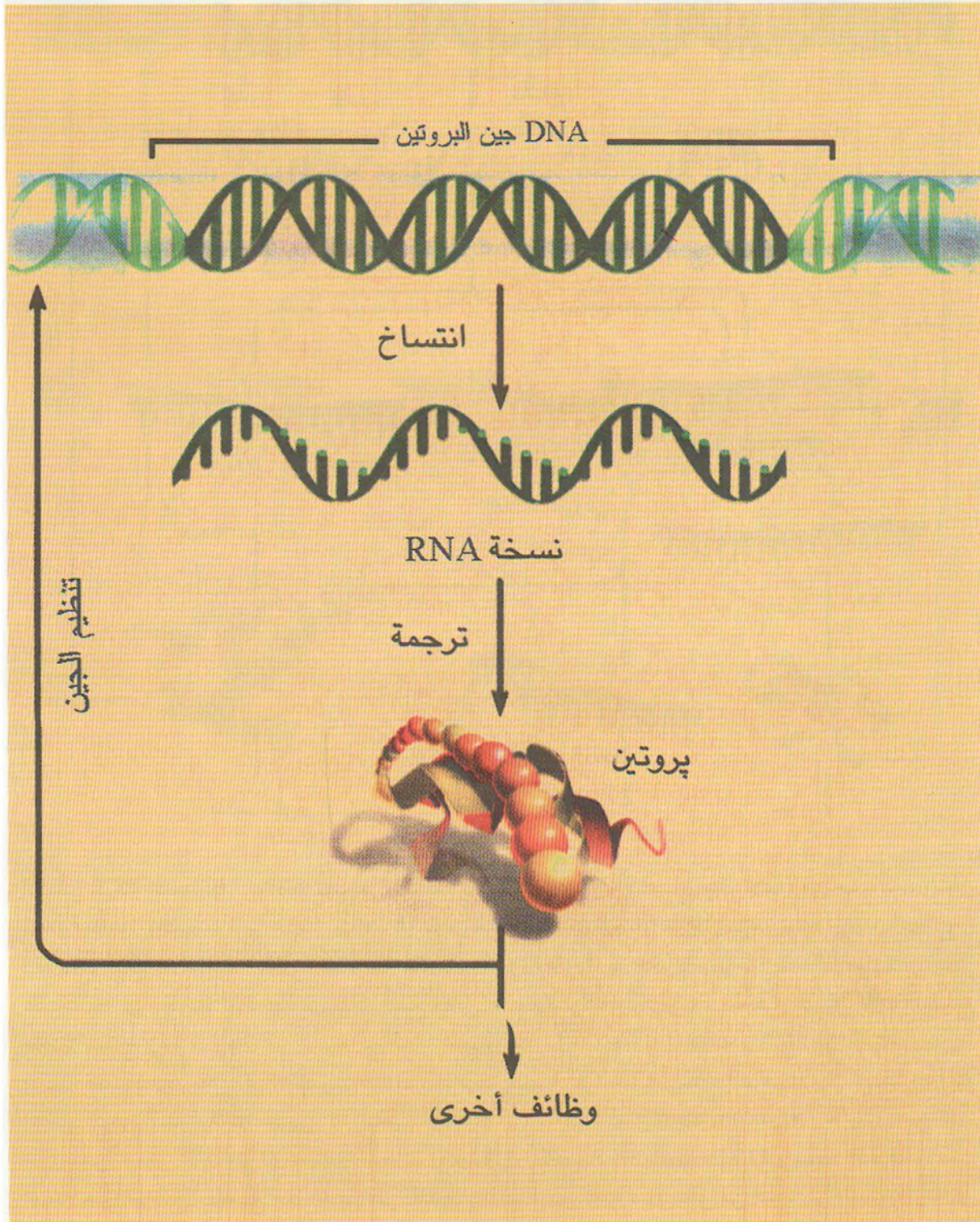
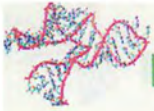


فيستخلص بروتوناً (ذرة هيدروجين  $H^+$ ) من الحمض الأميني الأول، ويغادر جذر هيدروكسيل ( $OH^-$ ) من الحمض الأميني الثاني، فينجز الأدينين 2 451 تشكل الرابطة الببتيدية بين ثمالي الحمضين الأمينين، ويتشكل جزيء ماء يخرج من التفاعل، كما يغادر الجملة (كما يوضح الشكل) tRNA بعد أن نقل الحمض الأميني بتطابق رامزة (كودون) mRNA مع مقابلة الرامزة (مقابلة الكودون) في tRNA. إن الوظيفة التحفيزية (الإنزيمية) للأدينين 2 451 في rRNA 23 S تبرر تسمية الريبوزوم ريبوزيم؛ أي حمض نووي ربيبي ذو وظيفة إنزيمية خاصة، اتصفت بها تقليدياً البروتينات الإنزيمية. [Cech, T. R. Science 289, 878 - 879 (2000)].

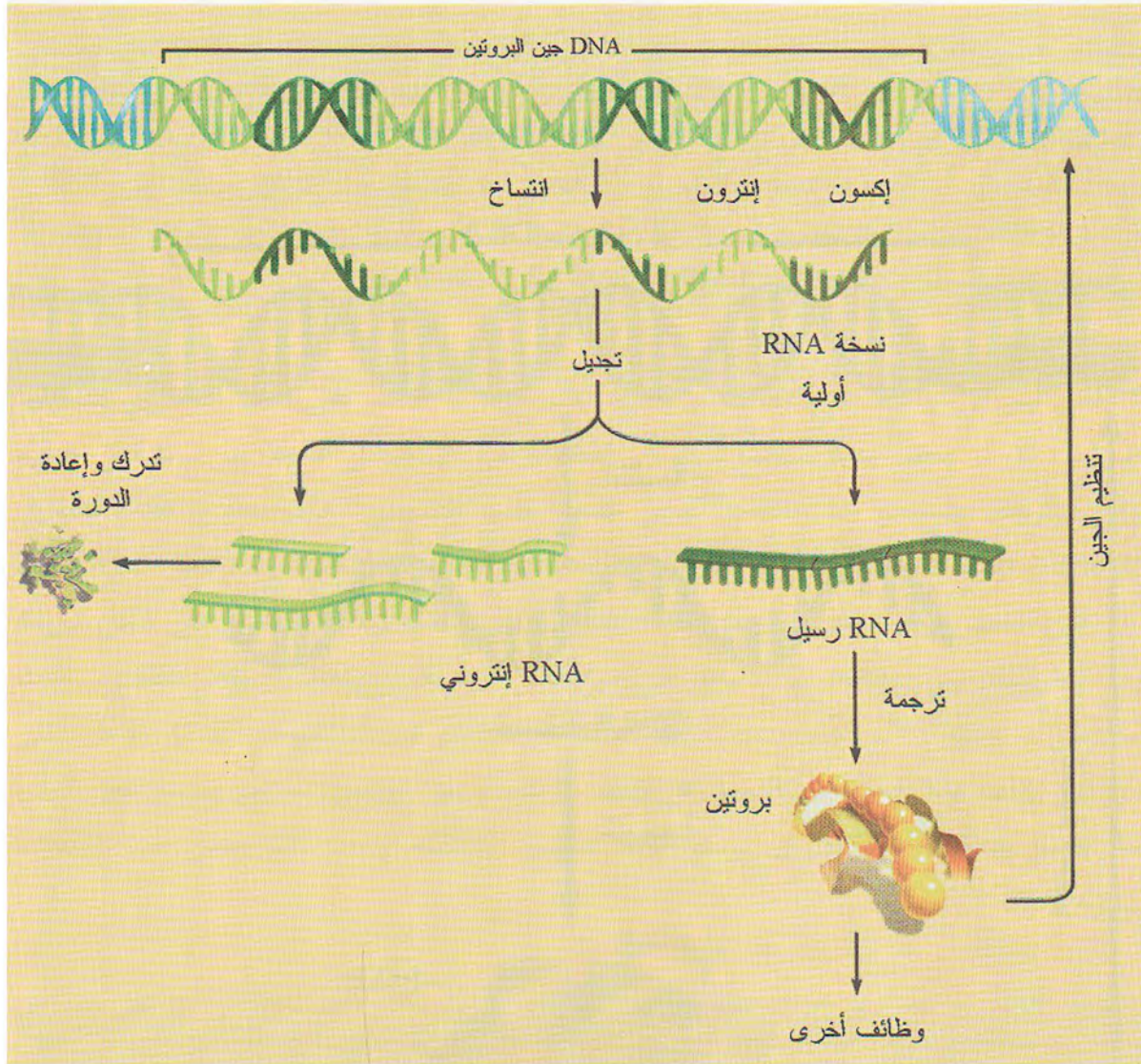
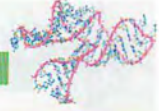
ولكن تبين في أواسط العام الفائت أن وظيفة الإنترونات لا تقتصر على فعلها التحفيزي بتشكيلها الريبوزيم، بل أن بعضاً منها يستطيع - في إثر انفصاله عن الإكسونين المجاورين - تشكيل جزيء مزدوج الشريطة (يشبه من حيث الشكل دبوس الشعر) قصير التسلسل، عرف بجزيء RNA الصغري micro RNA. تقوم عندئذ ماكنة اعتراض (RNA interference machinery RNA) بمعالجة هذا الجزيء الاعتراضي القصير من siRNA (من short interference)، ثم تستعمله (بعد أن يصبح على شكل شريطة مفردة) لتخريب رسيل (mRNA) تم انتساخه عن جين معين. ويتم هذا الإلتلاف بواسطة معقد الإسكات المُحَرَّض بـ RNA<sup>49,48</sup> (RNA - induced silencing complex) أو RISC (الشكل 2.5). الأمر الذي يؤدي إلى إيقاف هذا الجين عن التعبير عن نفسه بالانتساخ إلى الرسيل الخاص بذلك الجين؛ أي كظم الجين. يمكن القول إذن إن بوسع RNA القصير أو الصغري أن ينظم عمل جينات معينة (الشكل 3.5).

الشكل 2.5 القسم A. مخطط ترسمي لماكنة تركيب البروتين (الانتساخ والترجمة) في بدائيات النوى prokaryotes. يتميز DNA بدائيات لأسباب تطورية واقتصادية من تسلسلات كلها مُرَمَّزة (مكودة)، أي لا يحوي تسلسلات تداخلية intervening غير مُرَمَّزة (غير مكودة)؛ بمعنى أنه يتألف من إكسونات exons فقط، ولا يحتوي على إنترونات introns (حال حقيقيات النوى). لاحظ كيف أن البروتين الذي تم إنشاؤه من قبل الجين، يعود لينظم عمل هذا الجين. فعمل RNA هنا انتساخي بحت بغرض الترجمة إلى بروتين ليس إلا، ولا ينظم - ظاهرياً على الأقل - بسبب عدم وجود RNA صغري (مكروي)، عمل الجين. [عن Mattick, J. S. Sci. Am. 291 (4) 60 - 67 (2004)]. لقد تُرجمت هذه المقالة، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 21، العددان 3/4، مارس / إبريل، ص. 76 - 83 (2005). ويبحث المؤلف القارئ على الرجوع إلى الشكلين A.6.1 و B.6.1 للوقوف على وظائف الإنترونات و RNA الصغري (المكروي)، وعلى آلية الإسكات الجيني. وبكلمة أخرى، للوقوف على آلية التنظيم الجيني، وأهمية أشكال تعديل RNA في توليد الأنواع الكثيرة من البروتين - يوجد في الإنسان أكثر من 200 ألف نوع بروتيني، تُنشأ بدءاً من 23 688 جين فقط - وبخاصة في الثدييات، وفي الإنسان على وجه التخصيص.



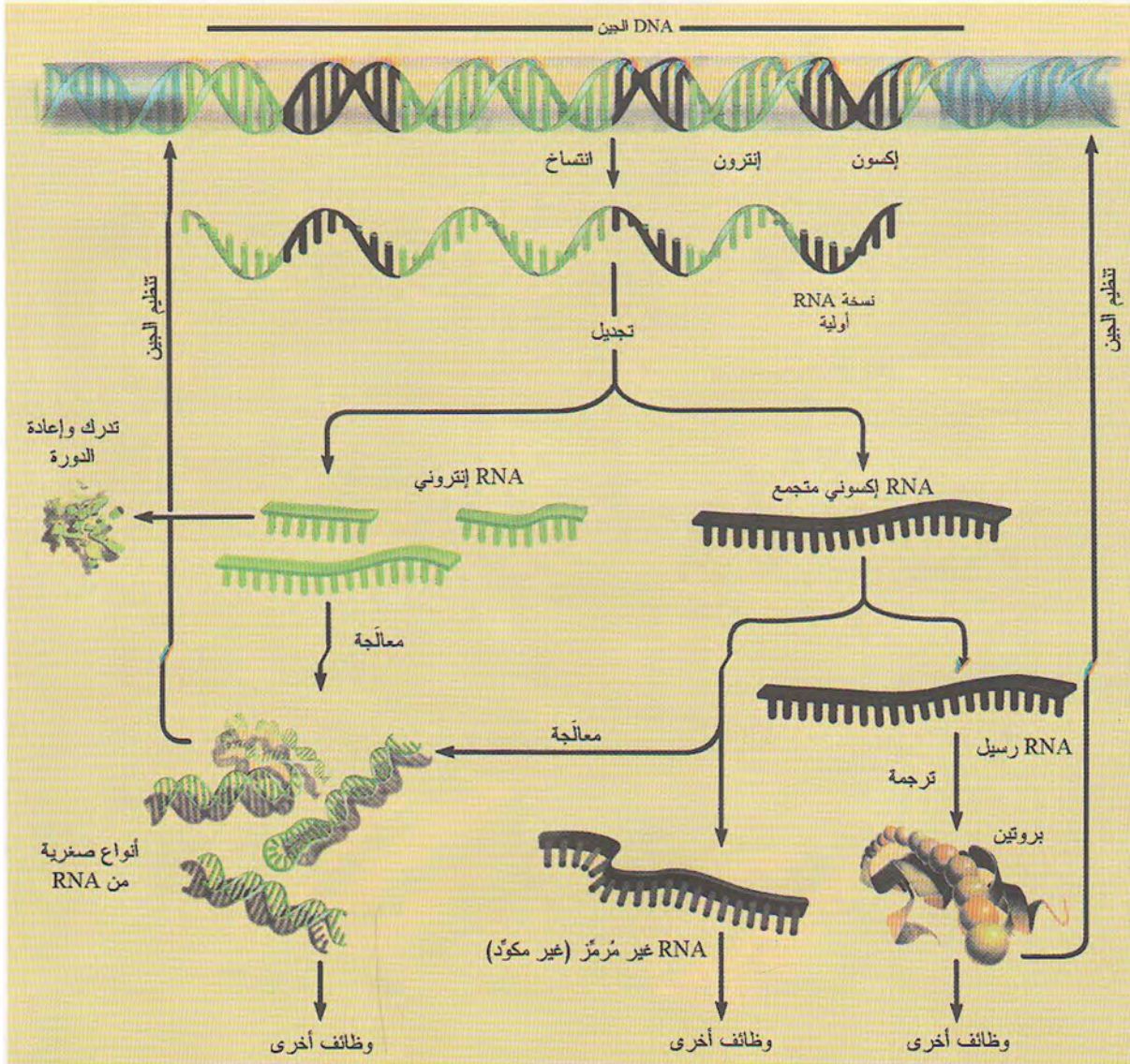
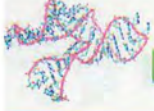






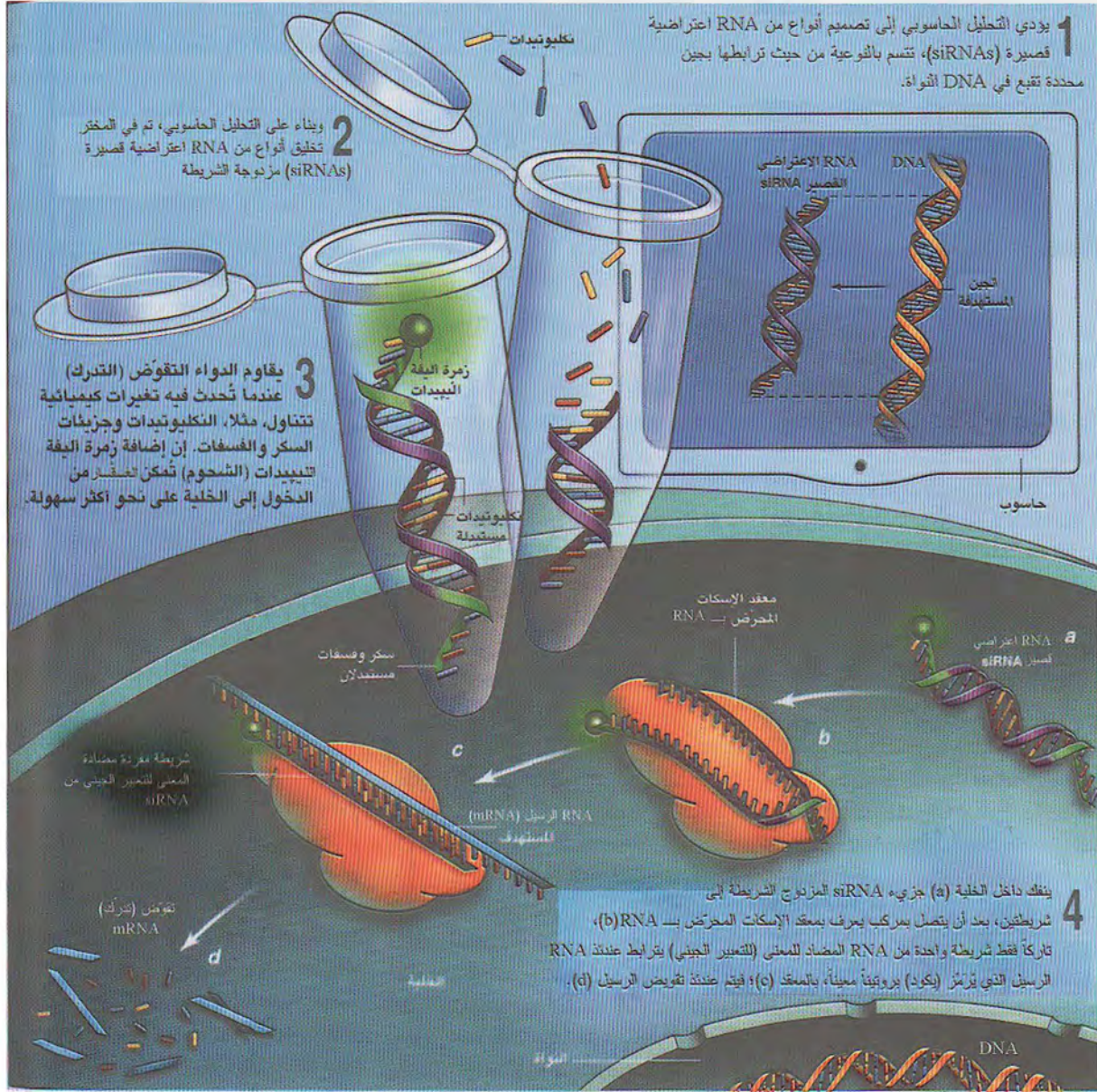
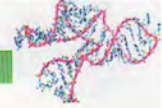
الشكل 2.5. القسم B. مخطط ترسمي لماكنة تركيب البروتين (الانتساخ والترجمة) في حقيقيات النوى eukaryotes، والمعقدة منها خاصة. يتألف DNA في هذه الكائنات الحية، خلافاً لما هو عليه في بدائيات النوى وعديدات الخلايا حقيقيات النوى الدنيا، من تسلسلات مُرمّزة (مكودة) تعرف بالإكسونات، تتخللها تسلسلات عملياً غير مُرمّزة (غير مكودة) تعرف بالإنترونات. يُنسخ الجين عادة بإكسوناته وإنتروناته، ويخضع الرسيل mRNA الناتج عن الانتساخ وهو ما يزال في النواة إلى ثلاث سيرورات: 1. التجديل splicing، فتُزال الإنترونات وتربط الإكسونات بعضها ببعض. 2. التقلنس capping، إذ تربط بالنهاية 5' (خمسمة رئيسة، الطرف الأيسر اصطلاحياً) من الرسيل الزمرة 7 غوانيلات الميثيل. 3. التذييل أو إنشاء ذيل عديد الأدينيل polyadenylation؛ ما يقرب من 200 جزيء من حمض الأدينيل (أو أحادي فسفات الأدينيل أو الأدينيلات) بالنهاية 3' (3 رئيسة، الطرف الأيمن اصطلاحياً) للرسيل، فيصبح هذا عصياً على التدرك بإنزيم الريبونكلياز، ويرتحل من النواة إلى السيتوبلازما كي يترجم إلى البروتين الذي ترمزه إكسونات الجين. ومع أن معظم الإنترونات تندرك إلى نكليوتيدات أحادية يعاد استعمالها، فإن بعض الإنترونات تؤدي وظائف مختلفة (انظر الشكل التالي C.2.5)، منها مثلاً تنظيم التعبير الجيني. [عن المرجع الوارد في الشكل السابق A.2.5].





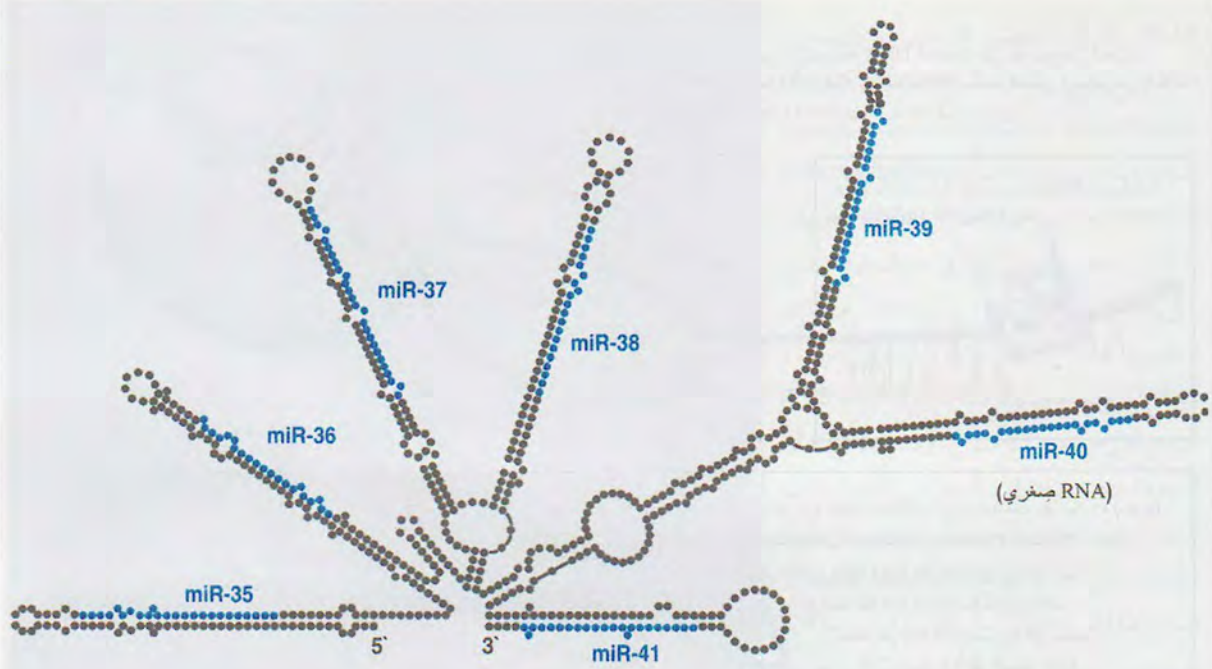
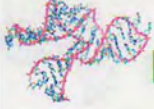
الشكل 2.5. القسم C. مخطط ترسمي لماكنة تركيب البروتين (الانتساخ والترجمة)، وتنظيم التعبير الجيني في الكائنات الحية الراقية. إن التسلسلات التداخلية لجزيء DNA وكذلك الإنترونات غير المرمَّزة (غير المكوَّدة)، التي تزيد نسبتها على 98,5 في المئة من مجموع DNA خلايانا تنشئ أنواعاً من RNA الصغرى (المكروي)، كما أنها تحتوي على جينات "كاذبة" وترنسبوزونات وتسلسلات من فيروسات مغايرة ومحولات ريبية، تعمل كلها - بمستوى يضارع البروتينات إن لم يكن أكثر - على تنظيم التعبير الجيني من جهة، وعلى تشكيل خلال تختلف من فرد لآخر. ولقد أطلق على هذه البنى، التي تقع خارج الجينات المرمزة (المكوَّدة) للبروتينات، اسم واسمات ما بعد الجينات epigenetic marks. [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.5]. انظر الشكل 6.5 في نهاية هذا الفصل.





الشكل 2.5. القسم D. مخطط ترسمي لنمط من أنماط تنظيم التعبير الجيني يشتمل على آلية لتعطيل عمل الجينات بواسطة جملة جزيئية تعرف بمعد الإسكات الجيني؛ يعمل على تنظيم التعبير الجيني. [عن Stix, G. Sci. Am. 291 (2004) 98 - 101]. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 20، العدد 12، ديسمبر (كانون الأول)، ص. 36 - 39 (2004). تؤكد من جديد أهمية الشكل 6.5.



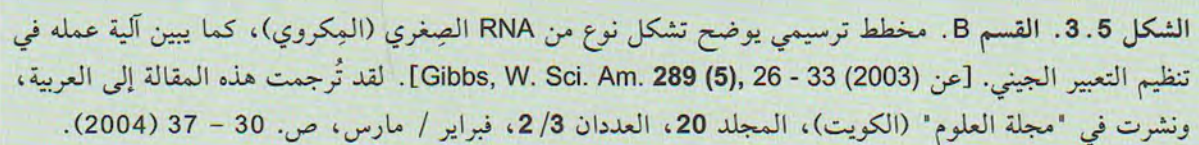


الشكل 3.5. القسم A. مخطط ترسمي لطليعة جزيء افتراضي لأنواع من RNA الصغري (الميكروي). يمكن لجزيء RNA الأولي (الأسود) أن يُنشئ أنواعاً من RNA الصغري (الميكروي) (الأزرق) التي تقوم بوظائف عديدة؛ أهمها تنظيم التعبير الجيني. [عن المرجع الوارد في الشكل A.2.5]. انظر أيضاً الشكل 6.5 لأهميته.

اكتشف RNA الصغري، أول ما اكتشف، في الدودة المدورة الشهيرة "سينورابتيديس اليغانس" *Caenorhabditis elegans* [دودة لا يتجاوز طولها 1 ميلي متر، يبلغ عدد خلاياها 959 خلية، تُعدُّ الكائن الحي الوحيد الذي عرف فيه مصير كل خلية من خلاياه (الشكل 4.5)]. كما سبق أن عرضنا، فإن جزيء RNA القصير أو الصغري يتشكل من إنترونات معينة، وينشئ على نفسه، ليشكل ما يشبه دبوس الشعر. وأمكن البرهان في نبات "العربية" *Arabidopsis thaliana*، على أن ما كُنه اعتراض RNA تؤسر هذا الجزيء مزدوج الشريطة، وتعالجه وكأنه أتى من أحد الفيروسات، ثم تستعمله للقضاء على رسل جين من الجينات (تدخل الفيروسات المغيرة إلى الخلية جزيئاً مشابهاً لجزيء RNA الصغري). ويتم إتلاف الرسل، كما سبق أن أشرنا، بواسطة معقد الإسكات المُحرَّض بـ RNA. وتبين أيضاً في نبات "العربية" (يُرجع إلى الشكل 4.5)، أن تسلسل أحد جزيئات RNA القصير يشبه تسلسل قرابة خمس جينات، تنتمي إلى فصيلة من الجينات، تضبط شكل النبات وحجمه. وعندما هُنْدِسَ نبات "العربية" بحيث تم القضاء على عمل جزيئات RNA القصير، فإن النبات أصبح مريضاً ومشوهاً.

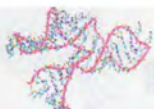
ولقد تم في خلال الأعوام الثلاثة الفائتة اكتشاف أكثر من 150 نوعاً من RNA القصير في جينوم الإنسان. ومع أن ما تقوم به هذه الأنواع المئة والخمسون في أفراد البشر، ما يزال لغزاً محيراً، فإن





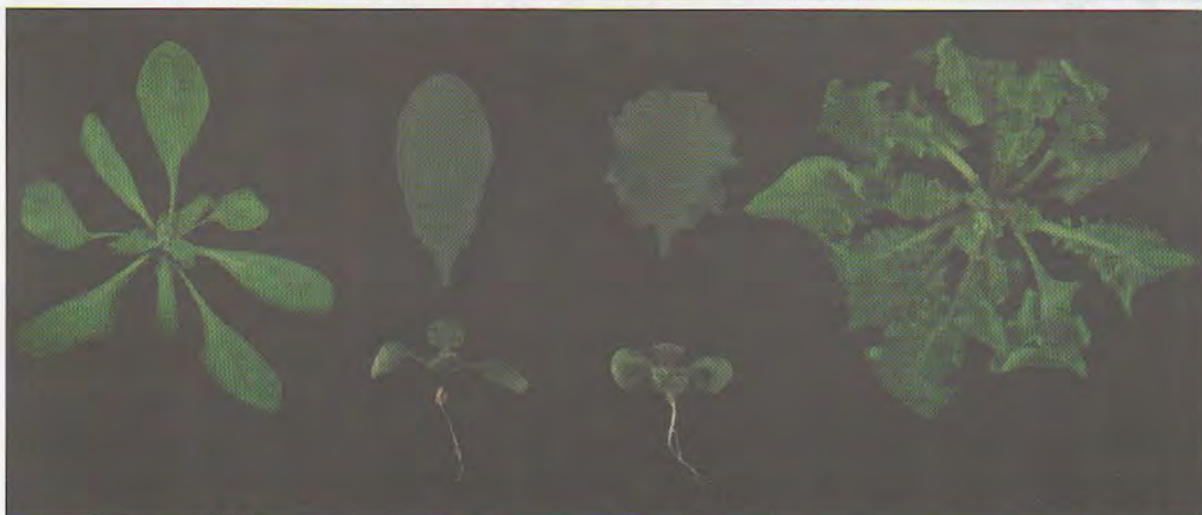
180





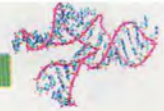
الشكل 4.5. القسم A. صورة بالمجهر المتباين الأطوار phase contrast microscope للدودة الخيطية سينورابتديس اليغانس *Caenorhabditis elegans* والتي تتألف من 959 خلية؛ الكائن الحي الوحيد الذي عرف فيه مصير كل خلية من خلاياه. يبلغ عدد جينات (جينوم) هذه الدودة 19 300 جين تقريباً، ويبلغ حجم الجينوم مئة مليون ( $10^8 \times 1$ ) شفع (زوج) من الأسس. وتُستعمل هذه الدودة على نطاق واسع في الدراسات البيولوجية الجزيئية لسهولة الحصول عليها (تعيش في التربة عادة)، ولصغر حجمها (يبلغ طولها 1 ميلي متر تقريباً)، ولشفافية جسمها إذ يمكن رؤية أجهزتها الداخلية (كسلك الحمار الوحشي) مباشرة تحت المجهر. [عن المرجع 13، ص. 36].

انظر، من أجل مصائر خلايا هذه الدودة، المرجع الأنف الذكر، ص. 37، وكذلك Danchin, A. et Mange, D. La Recherche 350, 30 - 32 (2002) حيث تظهر الأجهزة الداخلية وأعداد خلايا هذه الأجهزة خلية خلية. يرجع أيضاً إلى الجزء (B) من الشكل P.1.2 من هذا الكتاب حيث تظهر الدودة ملونة، وبخاصة أجهزتها الداخلية. لقد تم في هذه الدورة اكتشاف RNA i، وظاهرة الاعتراض، كما سنشير لاحقاً.



الشكل 4.5. القسم B. صورة لنبات "العربية" *Arabidopsis*. لاحظ الأوراق ذات الشكل الملعقي للنبات السوي (النصف الأيسر من الشكل). عندما هُندسَ النبات بتعطيل جين معين من جينات RNA فقط، فإن النبات أصبح ذا شكل





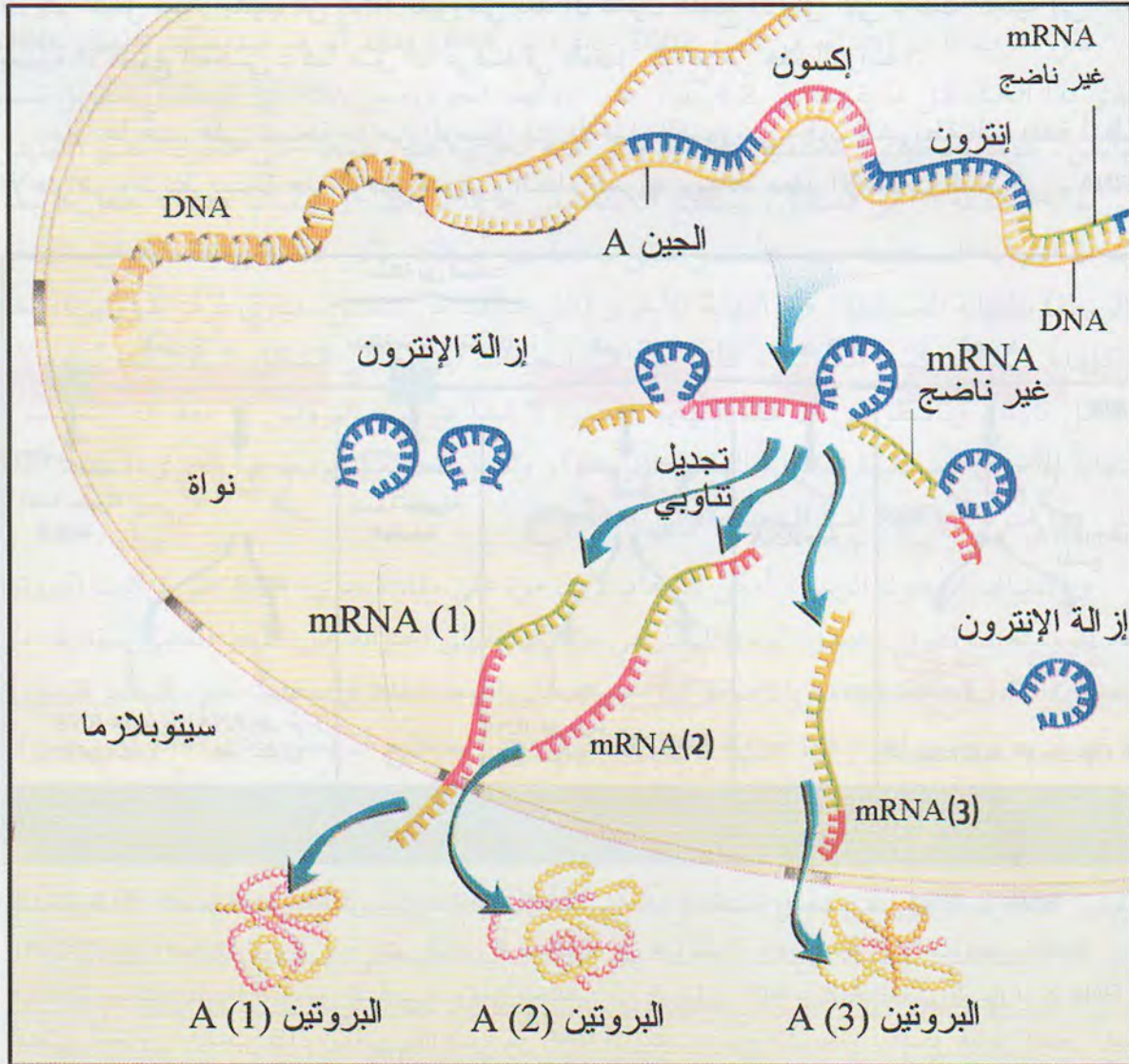
← مشوه ومعتل البنية (النصف الأيمن من الشكل). يرجع أيضاً، من أجل الشكل السوي والمزهر للنبات، إلى الجزء (C) من الشكل P.1.2 من هذا الكتاب. يبلغ طول النبات المزهر - ويعود أصله إلى المنطقة العربية الرعوية - ما بين 15 و 20 سنتي متراً، ويبلغ عدد جيناته 27 600 جين. لقد استطاع هذا النبات - الذي يُعرف أيضاً بنبات الخردل البري - أن يكشف عن صدوع أساسية في المندلية (قانونا مندل) (انظر الفصل الحادي عشر). [عن Gibbs, W. Sci. Am. 289 (2003) 26 - 33 (5)]. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 20، العددان 2/3، فبراير / مارس، ص. 30 - 37 (2004). وتجدر الإشارة إلى أن جائزة نوبل للطب أو الفيزيولوجيا لخریف عام 2006 مُنحت للباحثين "أندرو فاير" Andrew Fire و"كريغ ميلو" Craig Mello لاكتشافهما لأول مرة عام 1998 أن جزيئاً من RNA مزدوج الشريطة (أي له بنية حلزون "واكسون - كريك")، إنما قصير التسلسل؛ أي RNA صغري microRNA (لا يزيد عدد نكليوتيداته في الشريطة الواحدة على 25 نكليوتيداً)، يستطيع أن يسبب تدرك رسيل معين (mRNA)؛ سيترجم إلى بروتين محدد؛ يشكل خُلة ما من النمط الظاهري (انظر الشكل 6.5). وبغية أن يتم تقويض الرسيل بواسطة RNA الصغري مزدوج الشريطة، فإن على الرسيل أن يحوي عدداً من النكليوتيدات متممة لتسلسل إحدى شريطتي RNA الصغري. ويتم التقويض (تعطيل فعل الرسيل mRNA) بواسطة معقد الإسكات الجيني (يرجع إلى الشكل 2.5، وبخاصة C.2.5 و D، وإلى الشكل 3.5). ومع أن هذين الباحثين أجريا تجاربهما الأولى (عام 1998) على الدودة المدورة *Caenorhabditis elegans* (يُرجع إلى الشكلين P.1.2 و A.4.5، فإن استعمال الإسكات الجيني بتعطيل الرسيل (mRNA) بواسطة RNA الصغري مزدوج الشريطة امتد إلى ذبابة الفاكهة ونبات "العربية" وكائنات أخرى عديدة، وأصبح الآن تقنية بيولوجية جزيئية روتينية، تستعمل في عدد كبير من مختبرات الأبحاث. [عن Note, La Recherche 402, 14 (Nov.2006)].

## 5. 2. 2. جينات RNA مضاد المعنى

يتألف الجين التقليدي - كما هو معروف عموماً - من تسلسل من النكليوتيدات لإحدى شريطتي DNA ذي الحلزون المزدوج؛ حلزون "واتسون - كريك". أمّا الشريطة الأخرى المقابلة فكانت تعدّ تقليدياً، وحتى سنوات قليلة خلت، تسلسلاً مسانداً للجين، يمكن استعماله كدالةً taplate لتصليح الأضرار التي قد تصيب الجين. ولكن اكتشف في الجراثيم أولاً ثم في النباتات، ومنذ خمس سنوات تقريباً، أن لهذا التسلسل المقابل للجين (الموجود في القائمة الأخرى من سلم DNA) وظيفة أخرى مهمة بالإضافة إلى عمله كدالة. وتتمثل هذه الوظيفة بانتساخ تسلسل قصير من RNA؛ أي إن جزءاً من التسلسل المقابل للجين يُنتسخ أيضاً - كالجين نفسه - إلى RNA. ولكن هذا التسلسل القصير لا يترجم كرسيل (mRNA) مُرمّز للبروتين. بل على العكس تماماً، يرتبط هذا التسلسل عن طريق التتامة مع جزء من الرسيل الأصيل. يقوم عندئذ نظام إنزيمي بتخريب هذا التسلسل المزدوج، بما في ذلك تسلسل الرسيل، فلا تتم ترجمته إلى البروتين الذي كان يرمزه، ويتم في النهاية تعطيل الجين. وبالنظر إلى أن التسلسل القصير الذي تم انتساخه عن قسم من شريطة DNA المتمم للجين، يكون بطبيعة الحال عديم المعنى، ويتسبب في تخرب الرسيل ذي المعنى، فلقد سُمي بجزء RNA مضاد المعنى antisense RNA. وعلى اعتبار أن النظام الإنزيمي يقوم بتدمير الرسيل بعد اعتراضه من قبل RNA مضاد المعنى، فلقد أطلق على هذا النظام آلة اعتراض RNA RNA interference machinery، (اختصاراً RNAi). وبدهي أنه يمكن النظر إلى هذه الآلة، كما هي الحال فيما يتعلق ببعض أنواع RNA القصير أو الصغري، على أنها جزء من نظام ضبط الجودة في شكل الفرد؛ إذ تعمل رقيباً censor، يسهر على عدم حدوث خلل ما في السيورورات الخلوية.

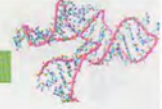


وعلى الرغم من أنه اعتقد في البداية أن خلايا الثدييات نادراً ما تلجأ إلى استعمال آلة اعتراض RNA، فقد اكتشف في نيسان (أبريل) عام 2003 - نتيجة مسح شامل للجينوم البشري - وجود أكثر من 1600 جين، يقابل كل منها تسلسل، يمكن أن ينتسخ على شكل RNA مضاد المعنى<sup>50</sup>. يرتبط كل مضاد معنى منها برسيل الجين المرمز، فيتم إتلاف الجزيء المتشكل مزدوج الشريطة (الشكل 5.5)، الأمر الذي ينتهي بإسكات الجين المعنى. ومما يثير الدهشة فعلاً أن جهاز الرقابة هذا (آلة اعتراض RNA) موجود دائماً في الخلية، وتستعمله باستمرار كجزء من نظامها الدفاعي، ولكن أحداً لم يتنبه إلى ذلك.



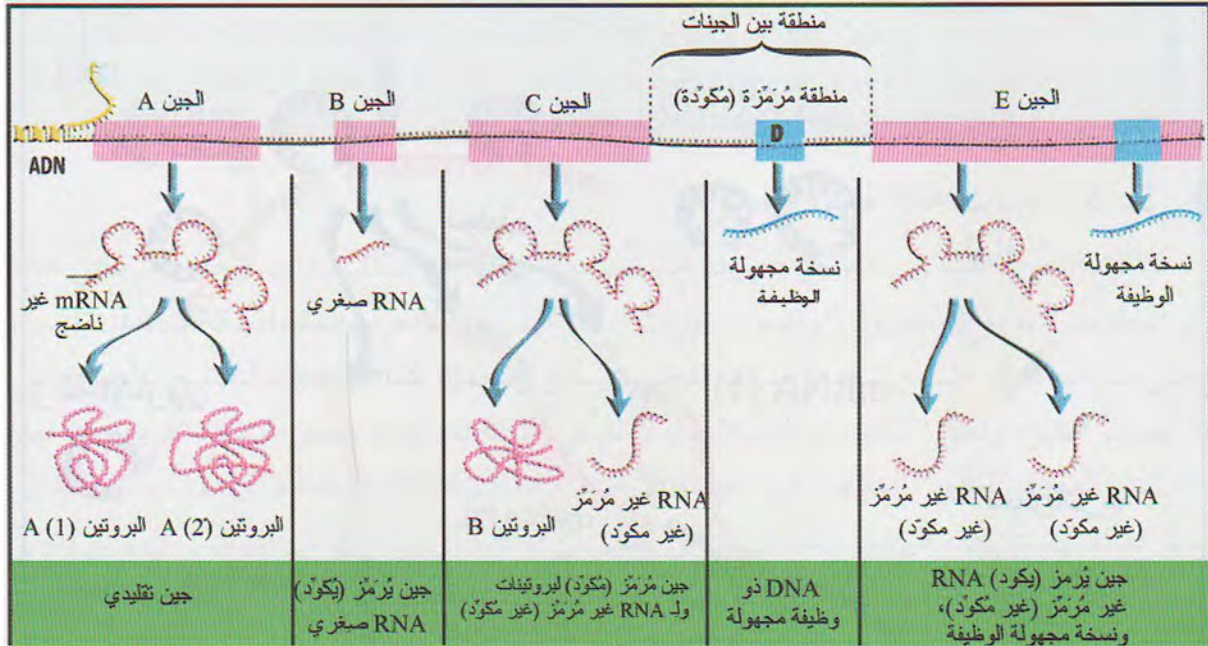
الشكل 5.5. القسم A. مخطط ترسمي لماكنة انتساخ RNA وتركيب البروتين في حقيقيات النوى عديدة الخلايا العليا، يوضح، في هذا المثال، إنشاء أكثر من بروتين واحد (ثلاثة أنواع من البروتين) بدءاً من جين واحد نتيجة تجديل إكسونات هذا الجين، وعددها ثلاثة إكسونات (الأصفر والأحمر والأخضر) تجديلاً تناوبياً. وكما أشرنا في الشكلين A.6.1 و B.6.1، فإن التجديل التناوبي ينشئ، في الإنسان مثلاً، أكثر من 200 نوع من البروتين بدءاً من 688 جيناً فقط. [عن (Georges, M. La Recherche 390, 55 - 57 (2005)].





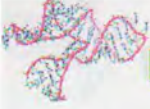
فعندما يحقن فيروس مغاير نفسه في الخلية (كفيروس HIV المسبب لمتلازمة عوز المناعة المكتسب - الأيدز)، يلقي بحمولته الوراثية، التي تتألف من شريطة مزدوجة من RNA، داخل الخلية. يرصد عندئذ نظام إنزيمي خاص هذا الجزيء الغازي، ويقوم بسلخ الشريطين عن بعضهما بهدف تعطيل فاعلية الجزيء مزدوج الشريطة. يسارع عندئذ هذا النظام (أو ما سُمي بآلة اعتراض RNA) إلى استعمال إحدى الشريطين - كشاهد عيان - في بحثه عن أي رسيل ذي تسلسل متمم؛ يكون الفيروس بطبيعة الحال مصدره، حيث غالباً ما يدخل الخلية الواحدة أكثر من جسيم فيروسي واحد. وقد يحدث أيضاً أن يتم تشكل نسخ جديدة من RNA الفيروسي بعد أن تُحوّل النسخ الأولى التي دخلت الخلية إلى DNA بعملية الانتساخ العكسي - كما سبق أن عرضنا في الفصل الرابع من هذه الدراسة.

فإذا ما عُثر على نسخة ما من الرسيل ذي الأصل الفيروسي، فإن الشريطة المرافقة لنظام الاعتراض، ترتبط بنسخة هذا الرسيل، ويقوم النظام بتخريبه بواسطة معقد الإسكات المُحرّض بـ RNA.



الشكل 5.5. القسم B. مخطط ترسمي مقارنة لماكنة انتساخ أنواع مختلفة ومحتملة من RNA 1. RNA: رسيل mRNA) مرمز (مكوّدة) للبروتين، إذ ينشئ الجين A المؤلف، في هذا المثال، من أربعة إكسونات وبطبيعة الحال من ثلاثة إنترونات، بطريقة التجديل التناوبي، نوعين مختلفين من البروتين A(1) و A(2) (أقصى اليسار). RNA 2: صغير (مكروبي) (الجين B). ويمكن لهذا النوع من RNA أن يكون مزدوج الشريطة؛ له شكل دبوس الشعر (غير موضح هنا - انظر الأشكال: D.2.5، و A.3.5، و B.3.5)، ويبلغ عدد نكليوتيداته ما يقرب من 25 شقفاً (زوجاً) من الأسس، ويقوم بتنظيم التعبير الجيني تنشيطاً أو تثبيطاً (الحقل الثاني من اليسار) (انظر أيضاً الشكل 6.5 في نهاية هذا الفصل). RNA 3: رسيل mRNA) مرمّز (مكوّدة) (البروتين B)، و RNA غير مكوّدة (الجين C، الحقل الثالث من اليسار). RNA 4: ذو وظيفة غير معروفة (الجين D، الحقل الرابع من اليسار). RNA 5: غير مرمّز (غير مكوّدة) (الجين E، أقصى اليمين). [عن المرجع الوارد في الشكل السابق A.5.5، ص. 57].





فالشرطة المرافقة أو أحد المتهمين، يُستعمل من قبل رقيب النظام - الشرطي - في التعرف على المتهم الآخر أو أي متهم كامن. فيتم إلقاء القبض عليه، ومن ثم التخلص منه. ويستعمل الباحثون حالياً آلة اعتراض RNA لإسكات جين ما، ومن ثم تعرف وظيفته. وكما هي الحال في بعض أنواع RNA القصير أو الصغري (انظر من جديد الشكل 6.5 - في نهاية هذا الفصل - نظراً لأهميته)، فإننا نعتقد أن بعض آلات اعتراض RNA، تخصص الفرد البشري، فتسهم في تمييز شخص عن آخر.

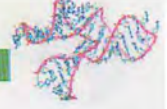
### 5. 2. 3. المحولات الريبية

لعل أغرب ما تم اكتشافه في العام 2002 جزيء من RNA، يعتقد أنه ذو صلة مباشرة بعالم RNA، الذي بدأ الحياة قبل ما يقرب من 4,2 مليار عام. إن لهذا الجزيء من RNA ذي التسلسل الطويل نسبياً نهايتين، تقومان بوظيفتين مختلفتين. فما إن ينشئ هذا الجزيء على نفسه، حتى تتحول إحدى النهايتين إلى نهاية مستقبلية أو إلى مستقبل، يستطيع أن يتحسس جزيئاً بروتينياً أو كيميائياً هدفاً، يعمل كربيطة. بيد أن النهاية المستقبلية لهذا التسلسل تبقى بحالة غير فعالة. ولكن عندما يرتبط الجزيء الهدي (الربيطة) بالنهاية المستقبلية، فإن النهاية الأخرى (التي تتألف من تسلسل معياري مُرمّز للبروتين)، تغير شكلها، وتبدأ بتركيب البروتين، كأى جين من الجينات (يُرجع إلى الشكل 7.1، كما يُرجع إلى الشكل 5.5). وبالنظر إلى أن هذه النهاية المُرمّزة لا تبدأ بتركيب البروتين إلا بعد أن "تتحسس" النهاية الأخرى المستقبلية الجزيء الهدي (الربيطة)، وتعمل كمستقبل يرتبط بها الجزيء؛ فلقد أطلق على هذا النوع من RNA اسم المحول الريبى riboswitch.

وبإكتشاف المحول الريبى، أمكن البرهان لأول مرة على مقدرة جزيء RNA على تركيب البروتين بعد أن يستجيب لتنبئه، مصدره الوسط الخارجي. فبالإضافة إلى احتوائه على النمط الجيني بمقدرته على التنسخ (التكرار) replication، وبالإضافة إلى احتوائه على النمط الظاهري بمقدرته على التحفيز كريبوزيم أو أى إنزيم بروتيني آخر، فإن جزيء RNA (كمحول ريبى) يستطيع أن يحل مكان DNA كأى جين من الجينات بترميزه بروتين معين من جهة، وأن يحل، من جهة أخرى، محل البروتين بعمله كمستقبل (وظيفة كانت تقتصر حتى الآن على البروتينات). إن ارتباط الجزيء الهدي (الربيطة) بإحدى نهايتي جزيء المحول الريبى التي تعمل مستقبلاً؛ يعني التأشير signaling. والتأشير هذا يُعدّ - كالتحفيز - من أهم الوظائف التي أسندت إلى البروتينات. وتم البرهان فيما بعد على أن المحولات الريبية توجد في أشكال الحياة الثلاثة كلها: الجراثيم والنباتات والحيوانات، مخبأة في تسلسلات DNA التي تقع بين الجينات، وتنجز عملها كمحولات ريبية بدقة كبيرة جداً. ويعتقد الآن أنها تميز سلفاً مشتركاً عاماً من عالم RNA، تحدرت منه الأشكال الثلاثة الرئيسية لعالمنا الحالي، عالم DNA (أى الجراثيم والنباتات والحيوانات). كما توضح هذه المعطيات أهمية RNA الإضافية في عالمنا، عالم DNA<sup>51, 52</sup>.

كما أمكن البرهان في أواسط العام 2003 على أن عائلة من المحولات الريبية، تنظم التعبير الجيني لأكثر من 26 جيناً من جينات جرثوم شائعة في مطابخ العالم كله، هي العَصَوِيَّة الرقيقة *Bacillus subtilis*،





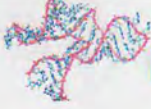
وأن هذه الجينات ليست جينات ثانوية فيما يتعلق بحياة الجرثوم، بل جينات تتوسط استقلاب لبنات بناء الجرثوم نفسه، كاستقلاب الحموض الأمينية والكبريت مثلاً. ويُقدر أن ما يقرب من 68 جيناً من جينات هذه البكتيرة (أي 2 في المئة من كامل الجينوم)، يُضبط من قبل أنواع من المحولات الريبية<sup>6</sup>. [انظر المرجع المهم (2007) 296(1), 50-57, Sci. Am. J.E. and Breacktr, M.M.].

وخلافاً للجينات المرمزة للبروتينات (الجينات التقليدية)، التي هي معيارية في احتوائها على تسلسل خاص (ثلاثية من النكليوتيدات) لاستهلال الانتساخ (AUG)، وثلاث تسلسلات خاصة أخرى (ثلاثيات من النكليوتيدات أيضاً) لإيقاف الانتساخ (UAA و UAG و UGA)، فإن تباير جينات RNA فقط على درجة من التنوع بحيث يصعب على أكثر برامج الحواسيب تعقيداً أن تتعرفها ضمن تسلسلات DNA. وكما هي الحال في بعض جينات RNA القصير أو الصغري، وبعض آلات اعتراض RNA، فإننا نعتقد أن عدداً من جينات المحولات الريبية، يضبط في الجينوم البشري خلالاً شخصية، خاصة بكل فرد من الأفراد. وسنعرض فيما بعد لهذه الناحية المهمة.

### 5. 3. "الجينات الكاذبة"

يصنف البعض "الجينات الكاذبة" كجزء من جينات RNA فقط. ولكن بالنظر إلى أن تسلسل نكليوتيدات بعض هذه الجينات، يشبه تسلسل الجينات المُرْمَزة للبروتينات، فلقد رأينا أن نخصها بفقرة منفردة. وعلينا، دفعاً لأي التباس، أن نعود لنؤكد حقيقة قد يعتورها بعض الغموض، خاصة عندما نتحدث عن جينات RNA فقط، التي سبق أن عالجناها في الفقرتين السابقتين. إن الجينات كافة تنتسخ على شكل RNA، بما في ذلك جينات RNA الريبوزومي (rRNA) الثلاثة: S 5 و S 18 و S 28، وجينات RNA الناقل (tRNA) الواحد والستين (عدد مقابلات الروامز)، التي تؤثر كلها في مستوى الترجمة translation (انظر المرجع 4، ص. 252). وكنا قد ألمحنا إلى هذه الناحية في بداية هذا الفصل. لذا، علينا أن نقول: إن جينات RNA فقط هي جينات تنتسخ إلى أنواع من RNA، لا ترمز أي بروتين من البروتينات، وإن هذه الأنواع تعمل كما هي، دون أن تترجم إلى بروتينات. فهي وظيفية (كأنواع rRNA و tRNA)، ولكن تؤثر في التعبير الجيني (أي في مستوى الانتساخ transcription، وليس في مستوى الترجمة translation)، إما مباشرة أو على نحو غير مباشر. بناء على ذلك، قد يكون من المفيد (زيادة في الإيضاح ودفعاً لأي غموض)، أن نتحدث عن جينات RNA غير المُرْمَزة noncoding RNA genes، عوضاً عن جينات RNA فقط. وقد يكون هذا جزءاً من الأسباب التي تدعونا إلى اعتبار معظم هذه الجينات، إن لم يكن كلها، جينات شخصية خاصة بالفرد، أكثر منها جينات خاصة بالنوع. إن الجينات المرمزة للبروتينات (23 ألف جين تقريباً)، وجينات rRNA وجينات tRNA هي جينات عامة، خاصة بالنوع البشري. أما جينات RNA فقط، أو الجينات غير المرمزة، فإنها تؤثر في التعبير الجيني، أو في مستوى الانتساخ. لذا فهي في معظمها جينات خاصة بالفرد البشري.





نعود الآن إلى موضوع "الجينات الكاذبة". لقد عرفت هذه الجينات منذ ربع قرن تقريباً. ولقد بين مسح شامل لجينوم الإنسان أن هنالك عدداً من الجينات الكاذبة يساوي تقريباً عدد الجينات الحقيقية (23 ألف جين تقريباً). وحكم الباحثون كلهم تقريباً (وربما يعود جزء من السبب إلى الإفراط في التركيز على الجينات المرمزة للبروتينات) على الجينات الكاذبة بأنها مستحاثات (أحفوريات) جزئية؛ بقايا جينات أثرية؛ مزقها الطفر، فأهملها التطور، وغدت حطاماً ورُماً وسقطاً طفيلياً، تثقل كاهل الخلية وآلة تنسخ DNA. ولكن تبين في أيار (مايو) عام 2003 أن الحكم على هذه الجينات كان متعجلاً، وأنها تقوم بوظائف قد تكون على قدر كبير من الأهمية.

ففي خلال هندسته جينياً لفئران كي تحمل جيناً يعرف بالاسم التقني sex-lethal (حرفياً جين مميت مرتبط بالصبغي الجنسي) من ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster* (يُرجع، من أجل صورة هذه الذبابة الشهيرة في علم الوراثة، حيث درس صبغياتها وإحداث الطفرات فيها توماس هنت مورغان Thomas Hunt Morgan في العقود الأولى من القرن الماضي ونال جائزة نوبل عام 1933؛ وسُمي مخبر في جامعة هارفرد باسم هذه الذبابة باعتبارها أشهر كائن حي استعمل في الدراسات الوراثية، يُرجع إذاً إلى الشكل 4.5. انظر أيضاً المرجع 4، الشكل 8.21 - أ، ص. 312، والشكل 8.21 - ب، ص. 313). في خلال هذه الهندسة الجينية للفئران إذاً، اكتشف فريق ياباني أن معظم الفئران تحملت حملاً جيداً وجود هذا الجين المميت. بيد أن الفئران التي أتت من ذرية معينة، ماتت كلها وهي ما تزال في مراحل تناميها الأولى.

وعندما دقق الفريق الياباني في مكان توضع الجين المميت في صبغيات الفئران التي ماتت، تبين أن الجين انغرز - خلافاً لما هو متوقع من فرضية التأسيس المماثل homologous recombination، التي تقوم على أساسها المعالجة الجينية التي سنعرض لها في الفصل الثامن من هذه الدراسة - انغرز إذن في وسط جين كاذب، معطلاً إياه. لقد أُعطي هذا الجين الكاذب الاسم "ماكورين 1-P1"، وهو نسخة قصيرة جداً من الجين "ماكورين 1" makorin1. وماكورين 1 هذا هو جين قديم، يتشاركه الفأر مع ذبابة الفاكهة والديدان وكائنات أخرى عديدة. وعلى الرغم من أن الباحثين لا يعرفون ما هي وظيفة الجين "ماكورين 1"، فإنهم يعرفون أن لدى الفأر عدداً كبيراً من هذا الجين الكاذب، وأن أياً منها لا يركب بروتيناً ما. ولكن هذه التجربة تبرر طرح السؤال التالي: إذا كانت الجينات الكاذبة من نمط "ماكورين 1" لا تقوم بأي وظيفة، فلماذا ماتت فئران تلك الذرية كلها عندما فقدت جيناً واحداً من هذه الجينات<sup>6</sup>؟ [انظر المرجع المهم 295(1), 48-55 (2006) Gertein, M. and Zheng, D. Sci. Am.].

وعلى ما يبدو، فإن جينات "ماكورين 1" حصراً (وليس أي جينات أخرى)، توقفت كلها (لسبب ما) عن العمل عندما تم تعطيل الجين الكاذب "ماكورين 1-P1". وبتعبير آخر، فإن RNA الذي يُصنع من قبل الجين "ماكورين 1"، يضبط التعبير الجيني (الانتساخ) لجين "حقيقي"، يحاكي تسلسله تسلسل الجين الكاذب، هذا على الرغم من أن الجينين يقعان على صبغيين مختلفين. فهل هنالك شيء حقيقي أكثر من أن تُضبط فاعلية جين ما من قبل جين آخر يقع على صبغي مختلف؟



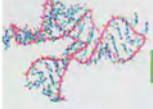


وعلى الرغم من أننا نجهل حالياً الصورة الكاملة لوظائف جينات RNA فقط (أو على الأصح، جينات RNA غير المُرمَّزة - بدهاءة للبروتين - وتشمل بطبيعة الحال جينات RNA القصير أو الصَّغري، وجينات آلة RNA الاعتراضية، وجينات المحولات الريبية)، ولوظائف "الجينات الكاذبة"، فإن ارتباط جينات المحولات الريبية (على الأقل) بالتأثير البيئي، وتنظيم أو ضبط التعبير الجيني من قبل الإنترونات وجينات RNA القصير أو الصَّغري، وجينات آلة اعتراض RNA، والجينات الكاذبة، وإن هذا التنظيم أو الضبط ذو صلة - بشكل أو بآخر، وبخاصة بعد المراحل المبكرة العامة للتنامي الجيني - بالتأثيرات الخارجية، يمكننا عندئذ القول إن هذا الارتباط يجعلنا نقترح بحق أن وظائف بعض هذه الجينات على الأقل، تتباين في وسعها من فرد لآخر، وأنها مسؤولة (مع واسمات ما بعد الجينات - موضوع الفصل التالي) عن الصفات الشخصية التي تميز الأخ عن أخيه والأخت عن أختها، وربما تميز الأعراق (السُّلالات) races بعضها عن بعض.

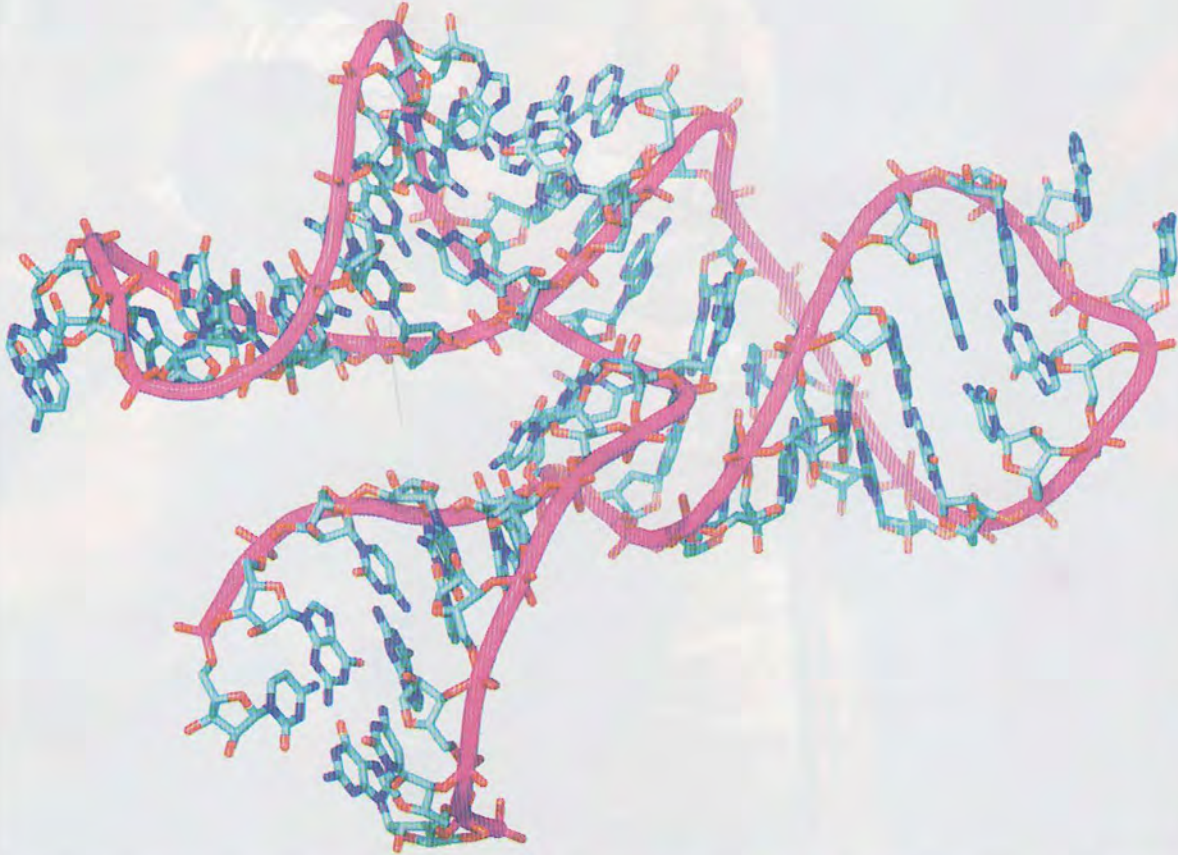
ومع أننا لا نملك أي برهان تجريبي على هذا الاعتقاد، وأن الأمر يدخل كلياً في نطاق البيولوجيا النظرية، فبإمكاننا القول: إنه ليس بوسع التعابر الصبغي crossing-over (سيرورة تحدث في أثناء الانقسام الانتصافي meiosis للأعراس، حيث تتبادل الصبغيات القرينة الأمومية والأبوية قطعاً متماثلة)، وليس بوسع الإخصاب العشوائي، أن يفسر الفروق الفردية كلها حتى بين أفراد الأسرة الواحدة. كما يمكننا أن نقترح أن الجينات المُرمَّزة للبروتينات (الجينات التقليدية) مسؤولة (ربما مع بعض جينات RNA غير المُرمَّزة، وربما أيضاً مع بعض "الجينات الكاذبة") عن تشكل البنى الأساسية العامة (المخطط العام وبداءات الأعضاء) للفرد البشري، وعن نمطه الظاهري الأساسي (الأجهزة والأعضاء والنسج والخلايا والإنزيمات الأساسية وسبل الاستقلاب والتراكيز العامة للهرمونات... وهلم جرا). إننا نسمي هذه الجينات "جينات النوع البشري".

أمّا طول القامة وملامح الوجه وحجوم الأعضاء (كالدماغ والكبد والقلب..)، ومعدل الاستقلاب العام، والتراكيز الشخصية للإنزيمات والهرمونات والذكاء والملكات المختلفة...، إن هذه الأنماط الظاهرية التي تميز فرداً عن آخر، تتشكل بفعل بعض جينات RNA غير المُرمَّزة، وبفعل بعض "الجينات الكاذبة"؛ وفعل واسمات ما بعد الجينات كلها، وأيضاً بفعل البيئة (داخل الخلايا وخارجها). إننا نسمي هذه الجينات وهذه الواسمات ما بعد الجينات "جينات الفرد البشري وواسمات ما بعد جيناته". كما يمكننا القول: إن فعلها يأتي - في المراحل الجنينية الأولى - متأخراً بالنسبة لجينات النوع البشري، حيث تكون هذه قد أنجزت بناء مخطط الجسم الأساسي. فتقوم عندئذ جينات الفرد البشري وواسمات ما بعد الجينات، بالتآزر مع التأثيرات البيئية، بإنشاء الخلال الفردية التي تميز الأخت عن أختها والأخ عن أخيه (وربما عرق أو سُلالة بشرية عن أخرى). فجينات الطبقة الثالثة، وربما معظم جينات الطبقة الثانية، تعمل (مع البروتينات) على تنظيم وضبط فعل الجينات المُرمَّزة. ويتمثل هذا التنظيم وهذا الضبط بتنشيط انتساخ جينات الطبقة الأولى (الجينات المُرمَّزة)، أو تثبيط هذا الانتساخ، أو حتى إسكاته؛ تماماً كما يفعل مفتاح ضبط سعة صوت جهاز الراديو: يرفع هذا الصوت، أو يخفضه، ويسكته. كما تعمل كمفتاح ضبط دقة موجة معينة في هذا الجهاز، فتتحكم بوضوح الصوت ونقائه.





وإذا ما أسهمت جينات النوع البشري في تكوين خلالٍ معقدة كالذكاء والتعلم والملكات الإبداعية...، فيكون تأثيرها تآزرياً إنما ثانوي، يتكامل هامشياً مع فعل جينات الفرد البشري ومع التأثير البيئي. وفي جميع الحالات، ينجم هذا التأثير التآزري الهامشي لجينات النوع البشري في ضبط خلالٍ من النمط آنف الذكر عن فعل مجموعة من هذه الجينات ذات التوجيه المتعدد pleiotropic. ولن تكون لأي خَلَّة من هذه خلال جين واحد يتفرد بضبطها. ويصعب كثيراً فهم الهدف من تطور موجه، يُربط فيه مصير ذكاء الفرد البشري، أو ملكة الإدراك، أو أي شكل من أشكال الإبداع، بجين واحد؛ إذا ما اعتل اعتلت ملكة بشرية تشكل إحدى ركائز الإنسان. فالتطور الموجه ذو المعنى لم يكن في أي وقت من الأوقات تراجعياً قهقرياً. بل كان على الدوام عكس ذلك تماماً. وكما ذكرنا غير مرة، فإن الإنترونات وجينات RNA غير المُرمَّزة والمحولات الريبية، تنظم (مع البروتينات) عمل الجينات المُرمَّزة، وهي مسؤولة عن خصائصنا كأفراد.



الشكل 6.5. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتيجة تحليل نمط انعراج الأشعة السينية (البنية الوظيفية ثلاث الأبعاد) لجزيء RNA الاعتراضي القصير (siRNA) short interfering RNA، سيد الخلية. [عن Ratel, H.Science et Avenir 719, 69-37 (2007)].







## الفصل السادس

### تحويل التعبير الجيني: واسمات ما بعد الجينات جينات الفرد البشري

#### 6.1. مقدمة عامة

تشكل واسمات ما بعد الجينات epigenetic marks، مع التبصيم الجينومي genomic imprinting الطبقة الثالثة من المعلومات الوراثية. وكما سبق أن عرضنا، فإن الطبقة الأولى تتضمن الجينات التقليدية، أو الجينات المُرَمَّزة للبروتينات (ويبلغ عددها 23 ألف جين تقريباً)، وتمثل هذه الجينات جينات النوع البشري. أمّا الطبقة الثانية، فتشتمل على جينات RNA غير المُرَمَّز، بما في ذلك "الجينات الكاذبة" والمحاولات الريبية". وبناءً على الحجج النظرية التي أوردناها في نهاية الفقرة السابقة، فإنه يمكن اعتبار هذه الجينات حلقة وصل بين الطبقتين الأولى والثالثة. فبعض هذه الجينات يدخل في نطاق جينات النوع البشري، وبعضها الآخر يشكل، مع واسمات ما بعد الجينات (الطبقة الثالثة)، جينات الفرد البشري.

سبق أن أشرنا إلى أن واسمات ما بعد الجينات هي، في معظمها، سيرورات كيميائية، غالباً ما تكون ذات صلة بالبيئة الصغرية (المُكروية) للصبيات. لذا، يمكن القول باطمئنان أن المعلومات الوراثية التي يشتمل عليها هذا الصنف هي فردية، تختلف من شخص لآخر، الأمر الذي يبرر تسميتها بـ "جينات" الفرد البشري. وتتألف واسمات ما بعد الجينات من البنى والسيرورات التالية:

- أ. الراموز (الكود) الهستوني.
- ب. أستلة الهستونات وتمثيلها.
- ج. تمثيل DNA.
- د. الترנסبوزونات.
- هـ. التبصيم الجينومي.





وبغية إيضاح الفعل التآزري لجينات RNA غير المُرمَّز، ولواسمات ما بعد الجينات، نذكر حالة الصبغي الجنسي X. فكما هو معلوم، يبدأ الجنين الأنثى حياته بصبغيين X. وكما لا تتلقى خلايا الأنثى جرعة مضاعفة من جينات الصبغي X، فلا بد عندئذ من تعطيل أحد الصبغيين X، والإبقاء على واحد منهما فعالاً (وبطبيعة الحال، فإن الجنين الذكر يحوي صبغياً X واحداً). وكما تشير المعطيات المتوفرة، فإن هذا التعطيل يتم عشوائياً في كل خلية من خلايا الجنين الأنثى؛ أي إن التعطيل يصيب مرة الصبغي الأمومي X، وأخرى الصبغي الأبوي X. إننا نرى شخصياً أن هذا التعطيل ليس عشوائياً، ولا بد أن يكون مرتبطاً بتأثيرات جزيئية محددة خاصة بالوسط الصغري لستوبلازما الخلية ولنواتها. ذلك أن هذا التعطيل لا يمكن أن يكون تصادفياً، شأنه شأن أي سيرونة بيولوجية مهمة. وعلى أبحاث المستقبل أن توضح العلاقة بين تعطيل الصبغي X في خلية ما والوسط الصغري خارج الخلية وداخلها.

يتم إذاً تعطيل الصبغي X في خلية الجنين الأنثى، وتحويله إلى ما يعرف بجُسيم بار Barr body بآلية تتشارك فيها جينات الصبغيين الثاني والثالث. وتتمثل هذه الآلية بأن يقوم جين من جينات RNA غير المُرمَّز (جينات RNA فقط)، يعرف بالجين "سيست" Xist، بإنتاج RNA فعال، يغطي الصبغي X غير الضروري. يحدث عندئذ تفاعل سلسلي، يجعل التعطيل كاملاً تقريباً غير قابل للعكس. فترتبط زمر الميثيل CH<sub>3</sub> - بكثافة بتسلسلات DNA هذا الصبغي غير المرغوب فيه. ويصيب التمثيل - كما هو معروف - نكليوتيد السيتوزين المتبوع بالغوانين؛ أي CpG، فيتحول السيتوزين إلى 5 - ميثيل السيتوزين. وكما هو معروف أيضاً، وكما سنرى فيما بعد، فإن زمر الميثيل تعيق عادة الانتساخ. ويذهب التعطيل أبعد من ذلك، حيث يقوم إنزيم خاص بإزالة زمر الأسيتيل CH<sub>3</sub> CO - عن هستونات هذا الصبغي، للتأكد من أن التعطيل أصبح نهائياً وكلياً تقريباً. ومن المعروف أيضاً، وكما سنرى لاحقاً، فإن زمر الأسيتيل في الهستونات تسهل عملية الانتساخ. أمّا الصبغي الآخر X القرين، وكما لا يلاقي مصير قرينه ويُعطّل، فعلى العكس تماماً، ينتج RNA مضاد المعنى، يعترض RNA الذي ينتجه الجين "سيست"، فتقوم عندئذ آلة RNA الاعتراضية؛ أي siRNA ومعقد الإسكات المُحرَّض بـ RNA (RISC)، بإتلاف RNA الذي أنتجه الجين "سيست" خشية تعطيله الصبغي X الآخر. إنها آلية مذهلة حقاً في دقتها وفي ثقتها. وهكذا، فإن كل خلية أم تورث الخليتين الابتدئتين في الجنين الأنثى صبغياً X فعالاً، وصبغياً معطلاً كلياً تقريباً؛ ينزوي متجاوزاً مع الغشاء النووي، على شكل حبيبة دقيقة جداً، تعرف تقليدياً بجُسيم "بار".

## 6. 2. الراموز (الكود) الهستوني

كما كنا ذكرنا في مطلع الفصل الأول من هذه الدراسة، فإن DNA لا يشكل بمفرده في النواة المادة الوراثية، بل يرتبط بشحنه السالبة (شحن الفسفات) ببروتينات ذات تفاعل قلوي (أساسي أو قاعدي) هي الهستونات histones. وتعادل كمية الهستونات تقريباً كمية DNA. ويشكل المجموع في الأطوار G1

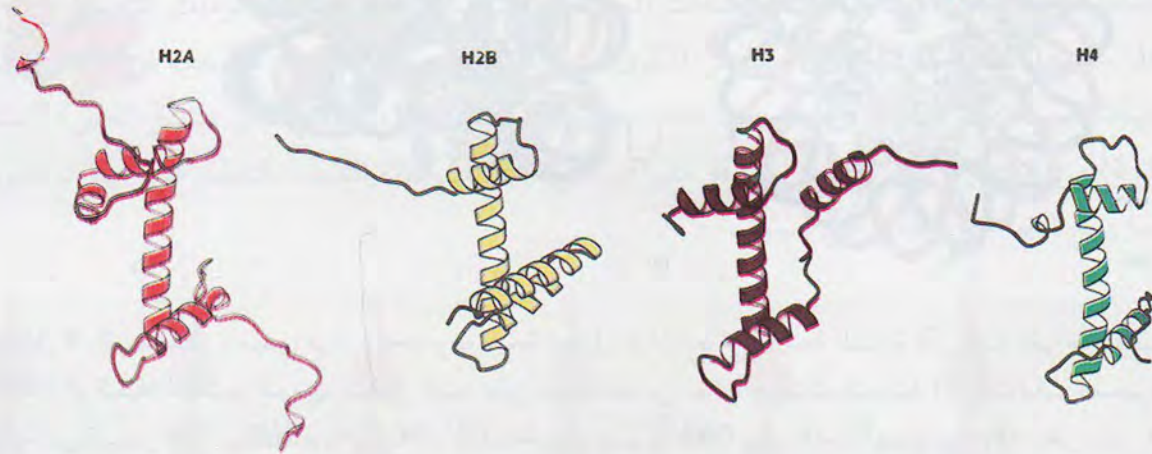




و S و G2 مادة الكروماتين. وكما سنرى، يتكثف الكروماتين في أثناء انقسام الخلية (أو في الطور M) تكثفاً شديداً (يتقاصر الطول أكثر من 25 مرة)، ليشكل الصبغيات.

ويتصف الهستون، بالإضافة إلى تفاعله القلوي (بسبب الكثرة النسبية للحموض الأمينية أحادية الكربوكسيل ثنائية الأمين)، بكتلته الجزيئية النسبية Mr. المنخفضة (قاربة 17 كيلو دالتون)، وبخلو الجين من التسلسلات التداخلية intervening sequences، ومن ثم عدم وجود إنترونات في الرسيل (mRNA). وقد يعود ذلك إلى الاقتصاد في خطوات تركيب الهستونات كبروتينات، فلا يحدث تعديل؛ الأمر الذي يمكن الخلية من إنجاز تركيب الهستونات بسرعة وبالتزامن مع تركيب DNA قبل كل انقسام خلوي.

وتوجد مع DNA خمسة أنواع من الهستونات، هي: H1، و H2 A، و H2 B، و H3، و H4 (H من هستون). وكعوامل الانتساخ وعوامل النمو (انظر المرجع 4، ص 271 - 274، وص 308 - 316)، فإن الهستونات ترتبط بحلزون DNA على شكل ثنائيات القسيم dimeres (أي يعمل كل جزيئين بعضهما مع بعض) (الشكل 1.6). يلتف حلزون DNA على ثنائي قسيم من H1، ثم يتابع ليلتف على ثماني



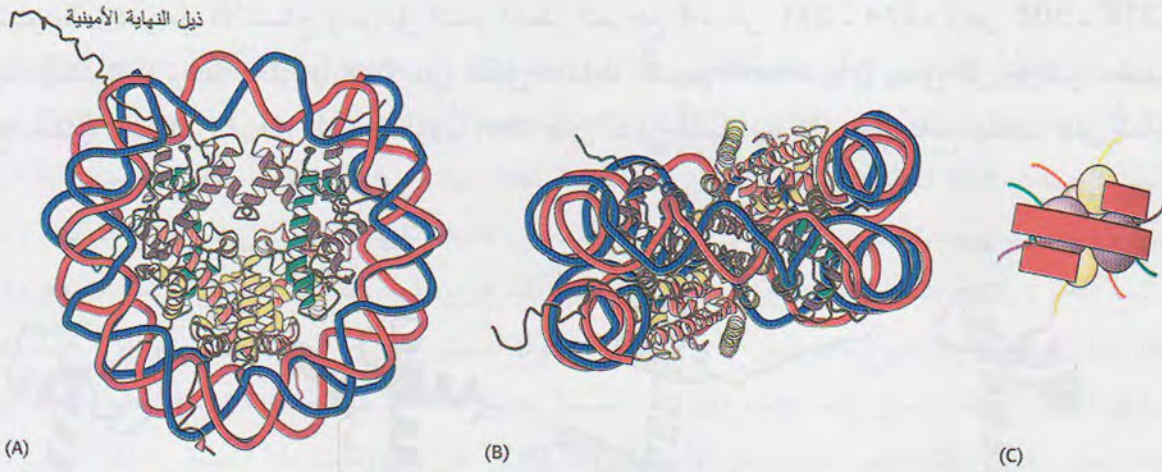
الشكل 1.6. مخططات ترسيمية مولدة بالحاسوب نتيجة تحليل طراز انعراج الأشعة السينية (أو البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية) للهستونات الأربعة: H2A و H2B و H3 و H4. لقد حققت الهستونات كلها بنى فراغية ثلاثية الأبعاد متماثلة نتيجة تطورها من سلف مشترك واحد. إن المخططات الترسيمية لا تظهر إلا بعضاً من أقسام الذيل في نهايتي الجزيء البروتيني. تشكل ثنائيات من هذه الجزيئات الأربعة ثماني قسيم هو الجسيم النووي (انظر الشكل التالي 6.2). أمّا الهستون H1، فله بنية تختلف عن بنى الهستونات الأربعة المبينة في الشكل، ويغلق H1 بإحكام الجسيم النووي حيث يدخل حلزون DNA كرابط للجسيم النووي ويغادره إلى جسيم نووي تالي. ومن المذهل حقاً أن تسلسلات الحموض الأمينية لأنواع الهستونات الخمسة - بما في ذلك النهايتان الطرفيتان (الذيلان) لكل جزيء هستوني - قد حافظت على حموضها الأمينية بدءاً من الفطرية السكرية الجعوية *Saccharomyces cerevisiae* حتى الرئيسات. ومن المعلوم أن الهستونات بروتينات قلوية (قاعدية) التفاعل بسبب كثرة الحموض الأمينية ثنائية الأمين (كالأرجينين والهستيدين والليزين) كي ترتبط بفسفات DNA. كما أن جيناتها لا تحتوي على DNA تداخلي؛ أي أن





← mRNA لا يحوي إلكترونات، وربما يرجع ذلك إلى ضرورة تركيبها بسرعة كي تواكب تركيب DNA، وتشكل معه في كل انقسام خلوي الكروماتين. كما أن كتلتها الجزيئية النسبية (Mr.) منخفضة نسبياً؛ إذ تبلغ قرابة 17 كيلو دالتون. [الشكل عن المرجع 13، ص. 876]. انظر أيضاً المرجع 4، ص. 267 - 270.

قُسم octamere من H2 A، و H2 B، و H3، و H4 (جزيئات من كل هستون)، ليشكل حبيبة ضخمة نسبياً هي الجُسيم النووي nucleosome (الشكل 2.6) (انظر الشكل 25.7، المرجع 4، ص 267). وتكرر هذه البنية عدداً هائلاً من المرات، مشكلة كروماتين الأطوار G1 و S و G2 من الدورة الخلوية (خارج طور الانقسام M). فخيوط DNA تربط الجُسيمات النووية (التي تتوسطها عقد صغيرة جداً هي ثنائي القسم H1 ملتفاً عليه خيط DNA)، كما تربط الخيوط حبات لؤلؤ العقد (انظر الشكل 19.7 - أ، المرجع 4، ص. 266). لذا، يطلق البعض على الكروماتين اسم "عقد اللؤلؤ".



الشكل 2.6. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتيجة تحليل طراز انعراج الأشعة السينية (أو البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية) للجُسيم النووي. تشتمل البنية على لب يتألف من ثمانية جزيئات هستونية (أربع ثنائيات القسم؛ ثنائية من كل من H2A و H2B و H3 و H4). (A) منظر علوي يُري DNA يلف اللب الهستوني. (B) منظر يمثل A إنما بعد تدويره مقدار 90 درجة، يُري DNA وقد شكل حلزوناً فوقياً superhelix بالتفافه حول اللب. (C) منظر ترسمي. (عن المرجع 13، ص. 876).

أمّا في أثناء انقسام الخلية (الطور M من الدورة الخلوية)، كما سبق أن ذكرنا، فإن الكروماتين يتقاصر بالتكثف أكثر من 25 مرة، ليشكل صبغيات الخلية (انظر الشكلين 18.7 - أ و ب، المرجع 4، ص. 264، والشكلين 39.8 - أ و ب، المرجع 4، ص. 243 و 244. انظر أيضاً - من أجل سيورة التكثف والتقاصر وأهميتها من الناحية الوظيفية - المرجع 4، ص. 268 - 270، والشكل 22.7، ص. 270). وبطبيعة الحال، فإن هذا التكثف والتقاصر للكروماتين ليشكل الصبغيات أساسي لانقسام الخلية. إذ لولا حدوثه لما تمكنت الخلية فيزيائياً من الانقسام بخيوط من الكروماتين يبلغ طولها 204 سنتي متراً، ضمن حيز يبلغ قطره وسطياً 10 - 12 ميكرون (يساوي سنتي متر الواحد

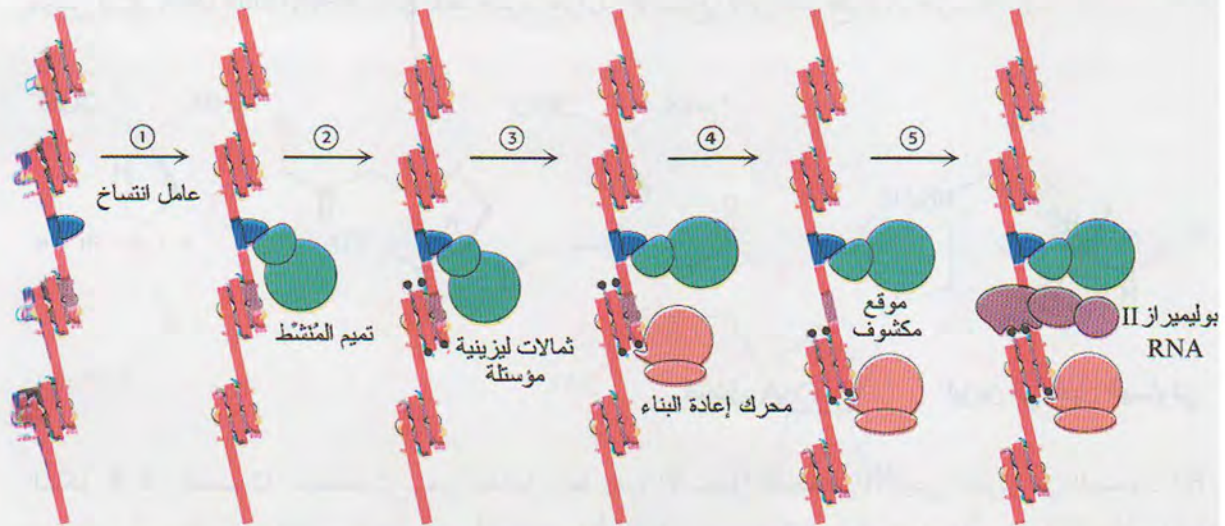




عشرة آلاف ميكرون). ويمكن القول عموماً: إن الهستونات في الكروماتين المرزوم والمتكثف تكون غنية بزمر الميثيل، وفقيرة بزمر الأسيتيل.

ولم يكن يعرف حتى الربع الأخير من القرن الماضي أي دور لهذه الهستونات الخمسة في سيرورة تنظيم التعبير الجيني، وبخاصة فيما يتعلق بتأثيرها في وراثة الصفات. وكانت هذه البروتينات ذات الخصائص المتميزة، تُعدّ - في أفضل الحالات - ضرورية للحفاظ على سلامة بنية الكروماتين. ولكن سرعان ما اتضح أن للهستونات دوراً مهماً ليس في التعبير الجيني وحسب، إنما في تنظيم هذا التعبير. ففي المقام الأول، لا تسمح الهستونات للجينات - إلا في حالات نادرة جداً - في التعبير عن نفسها عندما تكون متكثفة متقاصرة على شكل صبغيات (أي في طور انقسام الخلية، أو الطور M). ويتم التعبير الجيني بأكمله تقريباً خارج هذا الطور، حيث تكون المادة الوراثية على شكل مادة كروماتينية. ولقد تم البرهان على ذلك مراراً وتكراراً. وعموماً، تكون الهستونات في الكروماتين المرزوم والمتكثف (كما سبق أن أشرنا) غنية بزمر الميثيل وفقيرة بزمر الأسيتيل، ويكون التعبير الجيني في حدوده الدنيا.

وبالإضافة إلى ذلك، فإن الهستونات تضبط، بوساطة تفاعلات كيميائية بحثة، شدة هذا التعبير، فتشكل عندئذ جزءاً من آلة توريث الصفات المتمثلة بالطبقات الثلاث من المعلومات الوراثية التي أتينا على ذكرها. إن بإمكان أجزاء معينة من الكروماتين أن تتكثف وأن تتمدد، فتحجب في حالة التكثف جينات معينة، فيتوقف انتساخها بسبب عدم مقدرة بوليميراز RNA (الإنزيم الذي ينتسخ الجين) (الشكل 3.6) من الوصول إليها بسبب الإعاقة الفراغية. في حين أن حالة التمدد تكشف عن جينات أخرى، مما يتيح انتساخها، فتعبر عن نفسها.



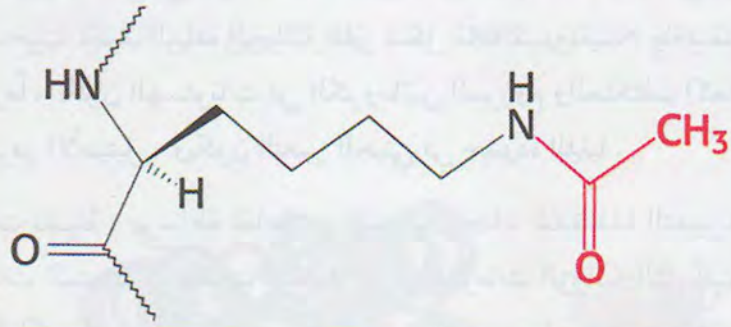
الشكل 3.6 القسم A. مخطط ترسمي لتغير بنية الكروماتين. يبدأ تنظيم التعبير الجيني في حقيقيات النوى بارتباط عامل معين من عوامل تنشيط الانتساخ بموقع معين من DNA. ويشتمل أحد نظم استهلاك الانتساخ بوساطة بوليميراز RNA خمس خطوات: 1. ارتباط تيمم منشط coactivator بعامل الانتساخ. 2. أستلة ثمالات الحمض الأميني ←



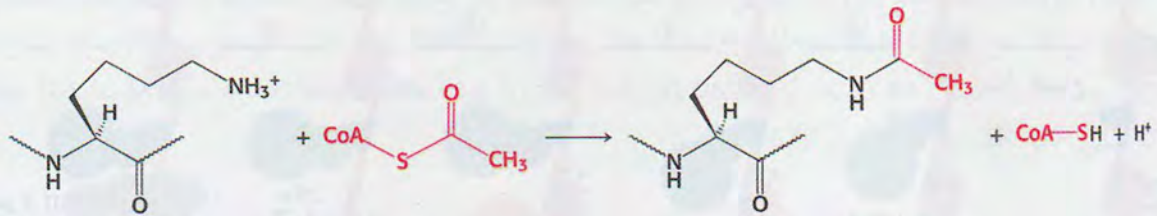


← الليزين (انظر الشكل التالي B.3.6) التي تشكل جزءاً من ذيل الهستون 3 (H3). ارتباط معقد "محرك" تغيير البنية بشمالات الليزين المستقلة. 4. تغيير البنية المنوطة بثالث فسفات الأدينوزين (ATP) لبنية الكروماتين بغية الكشف عن موقع ارتباط بوليميراز RNA، أو ارتباط عوامل أخرى. 5. تعبئة بوليميراز RNA. لقد تم في هذا المخطط الترسيمي تبيان وُحيدتين فقط لكل معقد من معقدات هذا النظام الأقرب إلى الواقع، في حين أن المعقد أكبر بكثير، وبخاصة في ما يتعلق بحجم إنزيم بوليميراز RNA. يمكن تصور مخططات ترسيمية أخرى لنظم التعبير الجيني، لكن الجوهر يبقى نفسه ألا وهو كشف جزء من حلزون DNA كي يصبح عرضة للانتساخ بأن يقل تكثفه، وينخفض عموماً مستوى تمتيله (أي ارتباط الزمرة -CH<sub>3</sub> بالسيتوزين المتبوع بالغوانين - CpG). [عن المرجع 13، ص. 885]. انظر أيضاً الشكل 8.1.

الشكل 3.6. القسم B. مخطط ترسمي لصيغة الحمض الأميني الليزين المؤسّتل acetylated. لاحظ كيف أن الليزين يعمل كأساس (كقاعدة) متقبل للبروتون، يرتبط بوساطة زمرة الأمينية -NH<sub>2</sub> بكاربوكسيل حمض الأسيتيك (الخل) كمانح للبروتون (الأحمر)، فتتشكل



أسيئات (ملح) الليزين. إن أستيلا الهستونات، وبخاصة H3، تغير من توبولوجية العلاقة بين الهستونات وجزء DNA، وتجعل تسلسلاً محدداً (جيناً من الجينات) متاحاً للانتساخ؛ أي يصبح بإمكان عوامل الانتساخ وإنزيم بوليميراز RNA خاصة الارتباط لهذا التسلسل (يرجع إلى الشكل السابق A.3.6)، فتتم فسفرة هذا الإنزيم (تزداد طاقته الحرة)، ويقوم بانتساخ تسلسل DNA. إن أستيلا acetylation الهستونات (وبخاصة H3) تنشط عملية الانتساخ، بعكس تمثيل DNA methylation الذي يثبط عموماً بغزارته الانتساخ. [عن المرجع 13، ص. 275].



ليزين في الذيل الهستوني

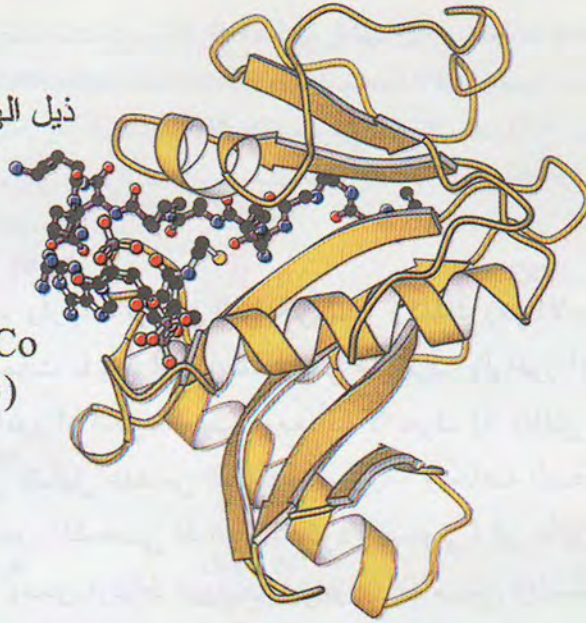
أسيثيل CoA

الشكل 3.6. القسم C. مخطط ترسمي لتفاعل ربط زمرة الأسيتيل بالحمض الأميني الليزين في الهستون H3 بوساطة مركب الأسيتيل CoA. لاحظ كيف أن تفاعل الأستيلا الذي ينجزه إنزيم ترانسفيراز الأسيتيل (ناقل الأسيتيل) (انظر الشكل التالي D.3.6) يحرق مركب CoA مترافقاً مع بروتون (H<sup>+</sup>) يعمل على توليد الطاقة. [عن المرجع 13، ص. 884].



ذيل الهستون H3

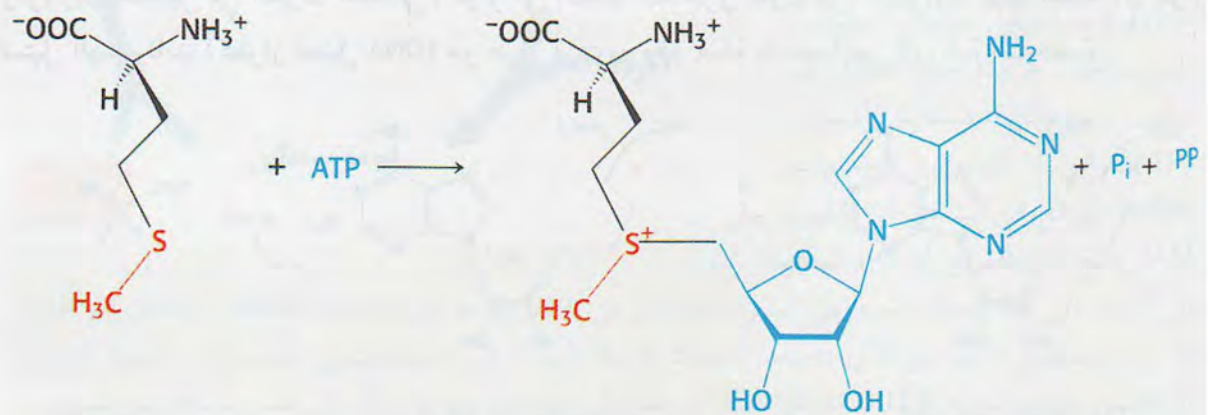
Co إنزيم A  
(كوإنزيم A)



الشكل 3.6. القسم D. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتيجة تحليل طراز انعراج الأشعة السينية (البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية) لبنية إنزيم ترانسفيراز (ناقل) الأسيتيل إلى الهستون H3. تمتد النهاية (الذيل) الأمينية للهستون H3 لتستقر في جيب حيث يصبح بإمكان السلسلة الجانبية لليزين أن تغدو مهياً لتقبل زمرة الأسيتيل من المركب CoA المرتبط بموقع مجاور. لاحظ كيف أن الذيل NH2 للهستون H3 (الذي يحوي ثمانية الليزين) يتوضع في الموقع الفعال (الجيب) الترانسفيراز الأسيتيل، وكيف يتوضع المركب أسيتيل CoA في

الطرف السفلي للجيب، مما يؤدي إلى إنجاز تفاعل الأسلة بطاقة تنشيط منخفضة نسبياً، وإلى تحرر المركب CoA مع بروتون ( $H^+$ ) منتجاً للطاقة. [عن المرجع 13، ص. 884].

وعلاوة على ذلك، فإن جزيئاً بروتينياً شائعاً (كلي الوجود؛ كنا أشرنا إليه في الفقرة 7.4 بمعرض الحديث عن الجين p53 وعن الاستموات الخلوي) هو اليوبيكوتين، يرتبط بالجسيم النووي ارتباطاً نوعياً، كما ترتبط بهذا الجسيم ثلاث زمر كيميائية، هي: زمرة الأسيتيل -  $CH_3CO$ ، وزمرة الميتيل  $CH_3$ ، وزمرة الفسفات (الشكل 4.6). إن تبولوجية الهستونات من حيث التكثف (التقلص) والتمدد



ميتونين

S - أدينوزيل الميتونين (SAM)

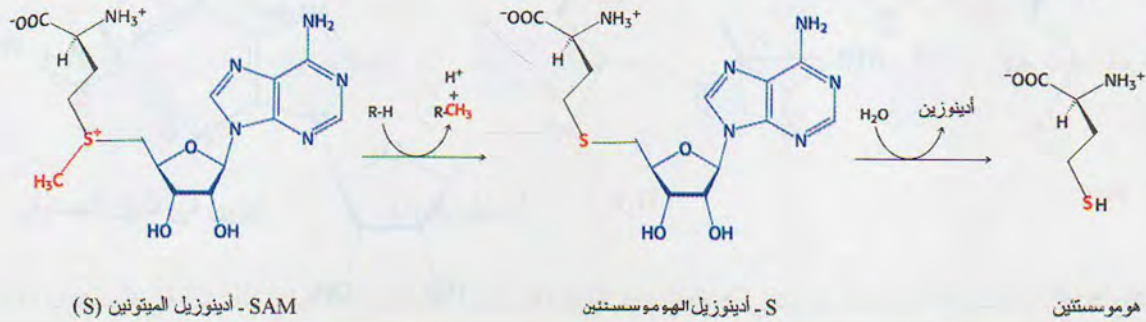
الشكل 4.6. القسم A. مخطط ترسمي لتفاعل التمثيل methylation. يُعدُّ المركب 5 - ميتونين الأدينوزيل (SAM) المانح الرئيس لزمرة الميتيل. إن تفاعل التمثيل يتطلب وجود ثالث فسفات الأدينوزين (ATP)، الذي يشكل





← جزءاً من المركب المتشكل، وهو S-ميتيونين الأدينوزيل ويقدم الطاقة الضرورية لحدوث التفاعل، فتتشكل الفسفات اللاعضوية inorganic phosphate (الأورتوفسفات) (Pi)، والبيروفسفات (الفسفات النارية) (PPi)؛ أي أن ATP يتخلى عن ثلاث زمر فسفاتية، ولا يبقى منه في المركب المتشكل سوى الأدينوزيل (أدينين + ريبوز). إن انشطار ATP إلى أدينوزيل وأرتوفسفات وبيروفسفات هو تفاعل غير عادي في ما يتعلق بحامل الطاقة ATP. [عن المرجع 13، ص. 676].

(الاسترخاء)، وارتباط بروتين اليوبيكوتين، وكذلك زمر الأسيتيل والميثيل والفسفات، تشكل قسماً مهماً من واسمات ما بعد الجينات، وتمثل ما يعرف بالراموز أو الكود الهستوني، الذي يضارع، بشكل أو بآخر، الراموز أو الكود الجيني. ومع أننا لا نعرف إلا القليل عن هذا الراموز، فمما لا لبس فيه يؤدي دوراً مهماً في تشكيل عدد من الصفات الوراثية، وبخاصة الصفات الفردية، التي تميز امرأة ما عن آخر. ويعود هذا الدور الشخصي للراموز (الكود الهستوني) إلى تأثير البيئة الصغرى الاستقلابية في تبولوجية الهستونات، ومدى ارتباط اليوبيكوتين وزمر الأسيتيل والميثيل والفسفات بالجسيم النووي. ويمكن القول، في أقل الحالات احتمالاً، إن الراموز (الكود) الهستوني - شأنه شأن واسمات ما بعد الجينات كلها - يعمل كمفتاح ضبط شدة الصوت (في جهاز الراديو مثلاً)، فيعزز بعض الخصائص الفردية، أو يخفض درجتها. ومما لا لبس فيه أيضاً، أن دراسة الراموز (الكود) الهستوني ستمثل - في السنوات القليلة القادمة - حقلاً خصباً لأبحاث البيولوجيا الجزيئية. وقد تكون لهذا الراموز (الكود) علاقة وثيقة بغياب أمراض وراثية معينة عبر أجيال عديدة، ثم ظهورها من جديد. أو قد يكون ذا علاقة بأمراض سرطانية معينة. وستكسب هاتان الصفتان دراسة الراموز (الكود) الهستوني أهمية إضافية. وسيحاول الباحثون أيضاً فهم طرز ارتباط الزمر الأربع أنفة الذكر (اليوبيكوتين والأسيتيل والميثيل والفسفات) بالهستونات، وفيما إذا كان الطراز الواحد موروثاً، أم أنه يختلف من فرد لآخر، ولكن بالنظر إلى أن وفرة زمر الميثيل في القوت الغذائي، تؤثر في النمط الظاهري للون فراء الفئران، فإننا نعتقد أن طراز تمثيل الهستونات (كطراز تمثيل DNA) هو طراز فردي، وذو صلة بالخصائص الوراثية الشخصية.



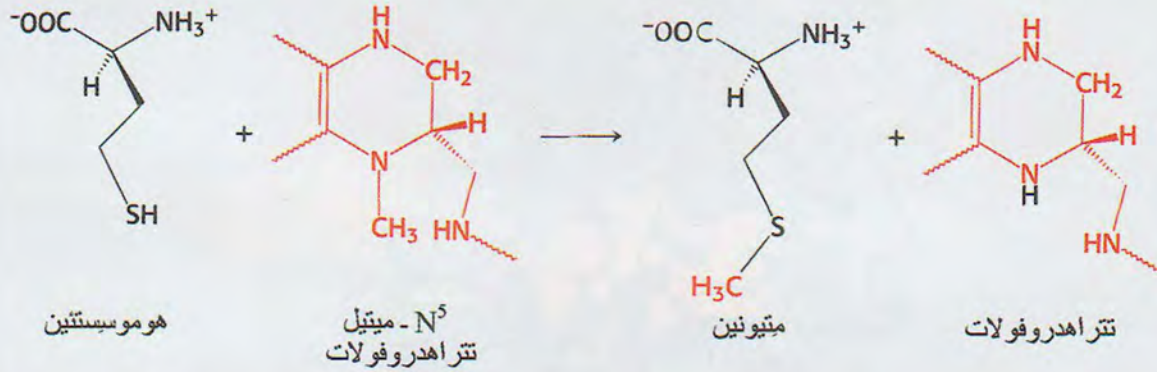
الشكل 4.6. القسم B. مخطط ترسمي لتفاعل تحول S-أدينوزيل الميتيونين (SAM) إلى هوموسستئين homocysteine كناتج نهائي، بتوسطه تشكل S - أدينوزيل الهوموسستئين، ويتدخل  $^{5}\text{N}$  - رابع هيدروفولات الميثيل (انظر الشكل التالي C.4.6). ويحفز حدوث هذا التفاعل الإنزيم سينتاز الميتيونين. إن الميتيونين يتجدد (يتولد من جديد) بنقل زمرة الميثيل من  $^{5}\text{N}$  - رابع هيدروفولات الميثيل. فالهوموسستئين و S-أدينوزيل الميتيونين (SAM) <sup>١</sup>





## تحويل التعبير الجيني

يشكلان حلقة (انظر الشكل D.4.6)، يتقبل الأول منها جذر الميثيل ( $-\text{CH}_3$ ) من  $^5\text{N}$  - رابع هيدروفولات الميثيل، فيتشكل المتيونين. ويمنح الثاني (SAM) جذر الميثيل الفعال للجزء الذي يجب أن يتم تمثيله (DNA) في مثل هذه الحالة). وكما كنا عرضنا في الشكل السابق (A.4.6)، فإن تدخل حامل الطاقة ATP يتم عبر تفاعل غير عادي بتخليه عن زمرة الفسفافية الثلاث (الأورتو والبيرو). [عن المرجع 13، ص. 777].



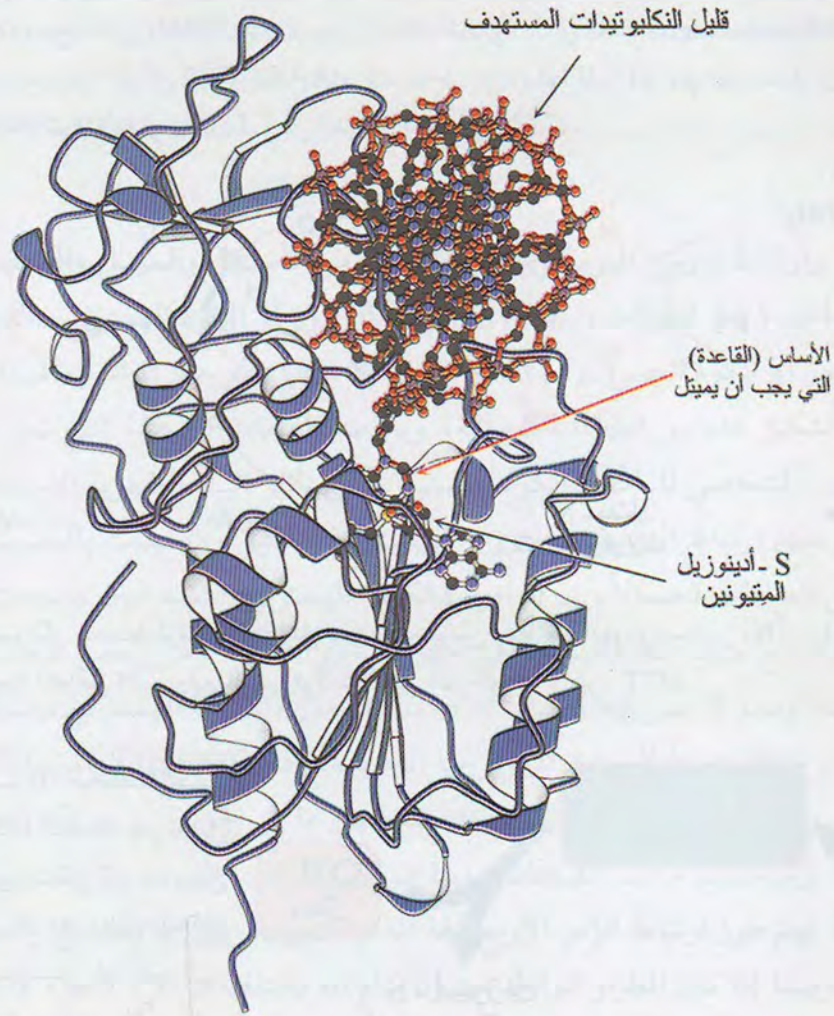
الشكل 4.6. القسم C. مخطط ترسمي لتفاعل تجدد المتيونين بدءاً من الهوموسيستئين و  $^5\text{N}$  - رابع هيدروفولات الميثيل. ويتحرر نتيجة التفاعل  $^5\text{N}$  - رابع الهيدروفولات. [عن المرجع 13، ص. 777].



الشكل 4.6. القسم D. مخطط ترسمي لحلقة الميثيل ( $-\text{CH}_3$ ) المفعلة. يتم تفعيل زمرة ميثيل المتيونين بتشكيل S-أدينوزيل المتيونين (SAM). لاحظ قطبي الحلقة SAM والهوموسيستئين. إن المركب الأخير يتقبل زمرة الميثيل من  $^5\text{N}$  - رابع هيدروفولات الميثيل ليتشكل المتيونين، الذي يتحول عندئذ عبر تفاعل غير عادي، ينجزه ثالث فسفات الأدينوزين (ATP)، إلى S-أدينوزيل المتيونين (SAM) (يرجع إلى الشكل A.4.6). إن SAM يمنح جذر الميثيل ( $-\text{CH}_3$ ) المفعّل

إلى متقبله (في هذه الحالة السيتوزين المتبوع بالغوانين في DNA بتوسط إنزيم ميثيلاز DNA)، ويتشكل من جديد S-هوموسيستئين الأدينوزيل الذي يتحلّمه - يتدرك بتوسط الماء - إلى هوموسيستئين، وأدينوزيل، وتستمر الدورة. إن الكمون الكبير للزمرة  $\text{CH}_3\text{-S}$  يجعلها أهلاً كي تُنقل إلى مستقبلات متنوعة، يأتي في مقدمتها نكليوتيد السيتوزين المتبوع بالغوانين في جزيء DNA؛ أي التسلسل: سيتوزين - فسفات - غوانين (CPG)، فيتحوّل السيتوزين إلى 5-ميثيل السيتوزين. وتحفز التفاعل إنزيم ميثيلاز DNA (انظر الشكل التالي E.4.6). [عن المرجع 13، ص. 677]. ويبدو أيضاً أنّ الميثيلاز تمثل الذيل الهستوني.





**الشكل 4.6. القسم E.** مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتيجة تحليل طراز انعراج الأشعة السينية (البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية) لبنية إنزيم ميثيلاز DNA (الأزرق)، مرتبطاً بقليل نكليوتيد هدي (الأحمر). يبين المخطط كيف أن الأسس التي سيتم تمثيلها (الحلقة السادسة التي تتألف من كرات صغيرة زرقاء) قد انقلبت خارج حلزون DNA لتصبح داخل الموقع الفعال لإنزيم الميثيلاز المنوط بالمركب S-أدينوزيل الميثيونين (SAM). ومع أن تمثيل DNA بغزارة يعيق عموماً انتساخ الجينات بسبب الإعاقة الفراغية التي يحدثها وجود زمر الميثيل (تحول دون ارتباط بوليميراز RNA وعوامل الانتساخ بتسلسلات DNA)، فإن مدى تأثير وجود زمر الميثيل في تسلسلات DNA في تثبيط الانتساخ ما يزال موضع جدل. لاحظ وجود الجيب في البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية للإنزيم حيث يوجد الموقع الفعال لميثيلاز DNA الذي يحفز تفاعل تمثيل السيتوزين في التسلسل CpG. لاحظ أيضاً صغر المقطع العرضي لحلزون DNA قليل النكليوتيد مقارنة بحجم جزيء الإنزيم. [عن المرجع 13، ص. 677]. يُرجع أيضاً إلى الشكل 8.1. ولقد اتضح أيضاً أن الذبول الهستونية الثمانية للجسيم النووي لا تُؤسّل كلها فقط، بل تُمتل وتُفسّر، ويرتبط بها بروتين البيوبيكوتين أيضاً؛ أي ترتبط بها، بالإضافة إلى زمر الأسيتيل، زمر الميثيل والفسفات والبيوبيكوتين (يرجع إلى الشكل 8.1 مرة أخرى).





الشكل 5.6. صورة لفئران وليدة بنوية الاستيلاد inbred ذات DNA واحد تقريباً. ومع أن لون الفراء يكون عادة موروثاً كنمط ظاهري، إلا أن لون فراء هذه الفئران الأخوة التي تحدرت من أم واحدة يختلف عن لون فراء الأم من جهة، وعن بعضها بعضاً من جهة أخرى. إذ يتراوح لون فراء هذه الفئران بين الأصفر الذهبي والبني الضارب إلى الحمرة (المهاوكني mahogni). كما أن ألوان فراء هذه الفئران بنوية الاستيلاد ذات الذرية strain رفيعة النقاوة (نتجت عن تزاوج الأخوة في ما بينهم قرابة عشرين جيلاً) لا تتقاء خلة واحدة صافية بعينها) لا يمكن التنبؤ بها بسبب تدخل بنى لا علاقة لها بالجينات التقليدية المرمّزة (المكودة) للبروتينات، بل ترتبط بواسمات ما بعد الجينات epigenetic marks (جينات RNA فقط، والجينات "الكاذبة"، و RNA القصير الاعتراضي siRNA)، وأنواع RNA عديمة المعنى، ومعقد الإسكات الجيني، والترنسبوزونات، والتبصيم الجينومي والمحولات الريبية، والراموز (الكود) الهستوني، وتمثيل DNA). وبالإضافة إلى هذه الواسمات التي تقع خارج الجينات المرمّزة (المكودة) للبروتينات، هنالك أيضاً تأثير الغذاء (البيئة) الذي يُطعم للأم الحامل. ولقد اتضح ذلك بجلاء في إطعام أمهاتِ حوامل من فئران أغوتي agauti؛ فئران أمريكية المنشأ حجم كل منها يقارب حجم الأرنب؛ قصيرة الشعر وقزمة الأذن، لون فرائها ضارب إلى الصفرة عادة؛ طالما أنها تطعم قوتاً عادياً. ولكن عندما أطعمت الأمهات الحوامل غذاءً غنياً بزمرة الميثيل ( $-CH_3$ )، كحمض الفوليك أو الفيتامين B12 مثلاً، فإن لون فراء معظم صغارها الوليدة (ما يقرب من 60 في المئة) كان بنياً. ولقد اتضح أن ما كان يعتقد أنه مجرد حطام أو سقط أو رمم تطوري من تسلسلات DNA خلايانا (ويبلغ أقل من 98.5 في المئة من مجموع تسلسلات DNA)، يؤدي دوراً ليس فقط في تنظيم عمل الجينات المرمّزة (المكودة) للبروتين (وتبلغ نسبتها أقل من 1.5 في المئة فقط من مجموع تسلسلات DNA صبغياتنا)، بل - وكما نعتقد شخصياً - مسؤول عن خصائصنا كأفراد، وعن اختلاف أجدادنا عن الآخر. [عن (2003) 33 - 26 (5) 289, W. Sci. Am. Gibbs]. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 20، العددان 2/3، فبراير / مارس (شباط/آذار)، ص. 30 - 37 (2004).





### 6. 3. أستلة الهستونات وتمثيلها

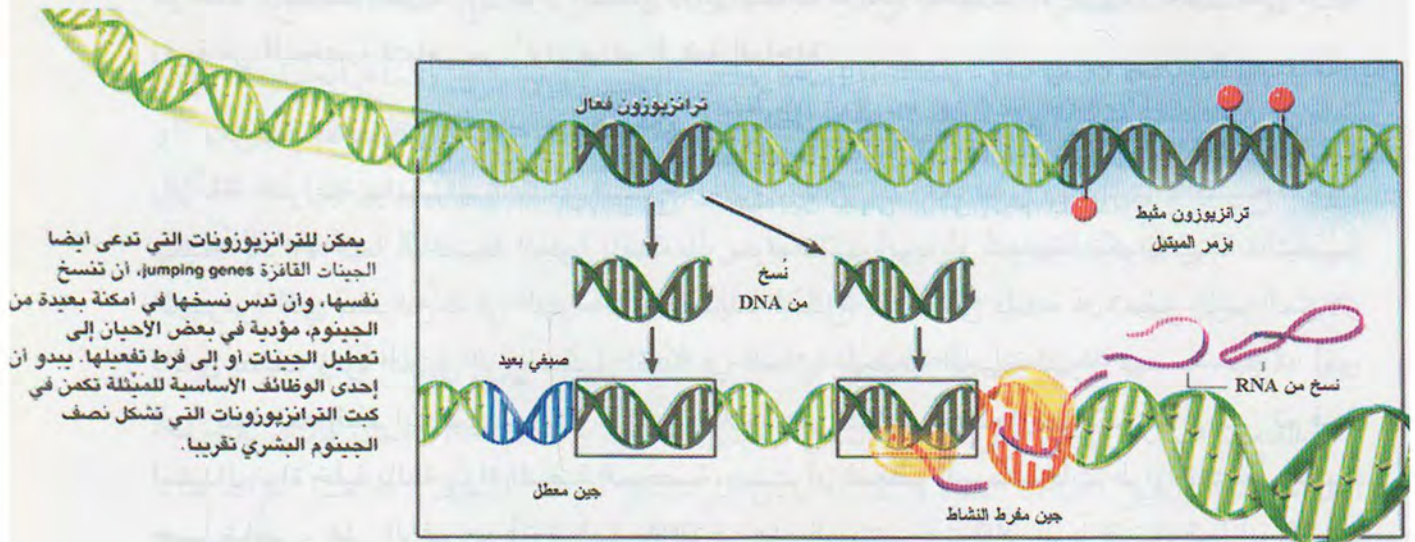
لا يُعرف إلا القليل عن الدور الذي يؤديه ارتباط زمرتي الأسيتيل والميتيل في تنظيم التعبير الجيني من جهة، وفي مدى (سعة) هذا التعبير. وكما هي الحال في ارتباط بروتين اليوبيكويتين وزمرة الفسفات، فإن طرازي ارتباط كل من زمرتي الأسيتيل والميتيل (كما أشرنا في نهاية البند السابق)، ما يزالان غير واضحين. إن هذه الزمر الأربع ترتبط بما يعرف بالذيل الهستوني للجسيم النووي. وليس الذيل الهستوني هذا سوى النهاية الأمينية لكل جزيء من الجزيئات الثماني (اثنان من كل H2A، H2B، H3، وH4) التي تشكل، مع لفات DNA، الجسيم النووي ثماني القسم. فالنهاية الأمينية لكل جزيء تبرز خارج الجسيم النووي، وتقوم إنزيمات نوعية (ترانسفيراز - ناقل - الأسيتيل في حالة زمرة الأسيتيل، والميتيلاز في حالة زمرة الميتيل وكيناز معينة في حالة زمرة الفسفات)، تقوم إذاً بإضافة هذه الزمر إلى الذيل الهستوني. وبطبيعة الحال، تبرز من كل جسيم نووي ثماني نهايات (ذيول) أمينية (يرجع إلى الشكلين 2.6 و 3.6.D). ولقد أمكن البرهان على أن هذه النهايات تؤسّتل بواسطة ترانسفيراز الأسيتيل، ويُنزع الأسيتيل عنها بواسطة إنزيم دي أسيتيلاز (نازع الأسيتيل) في الخلية بسرعة، فالتفاعل شديد العكسية. وإذا علمنا أن غزارة زمر الأسيتيل المرتبطة بالهستونات تجعل DNA (بعكس زمر الميتيل) متاحاً لبوليميراز RNA (الأمر الذي يسرّع الانتساخ أو التعبير الجيني)، فإن ربط الأستلة بالصفات الفردية، يصبح أمراً مبرراً. وبدهي أن تؤدي البيئة الصّغرية دوراً ما في أستلة الهستونات.

أما فيما يتعلق بالفسفرة، فمن المعروف عموماً أن إضافة زمرة الفسفات (بواسطة إنزيمات الكيناز) إلى جزيء ما تزيد من الطاقة الحرة free energy للتفاعل (الطاقة المفيدة المنتجة للعمل)، وتخفض طاقة التنشيط energy of activation (الطاقة الضرورية لحدوث التفاعل)، مما يؤدي إلى تخفيض أنتروبية entropy الجملة (التبعثر العشوائي للجزيئات، فيتم التفاعل بسرعة). ومن المعروف أيضاً أن نزع زمرة الفسفات (بواسطة إنزيمات الفسفاز)، يؤدي عموماً إلى عكس التأثيرات التي يسببها تفاعل الفسفرة، فيحدث التفاعل ببطء. لذا، فإننا نعتقد أن لارتباط زمرة الفسفات بالذيل الهستوني علاقة بتسريع الانتساخ، وبخاصة عند ارتباط زمرة الأسيتيل بهذا الذيل. ولا ندري فيما إذا كان تثبيط الانتساخ لدى ارتباط زمرة الميتيل بالذيل الهستوني يكون مقترناً بفاعلية مرتفعة لإنزيمات الفسفاز، ومن ثم بنزع زمر الفسفات من النهايات الأمينية الثماني للجسيم النووي. وكما ذكرنا غير مرة، فإن دراسة طرز اليوبيكويتين والأستلة والميتلة والفسفرة أساسي للبرهان على أن هذه الطرز فردية، تختلف تقريباً من شخص لآخر، وأنها تُعدّ حتماً (بسبب صلتها بالبيئة من جهة، وبسبب تحكمها بمدى أو سعة التعبير الجيني من جهة أخرى) جزءاً أساسياً لتشكيل النمط الظاهري الخاص بكل فرد من أفراد النوع البشري، موضوع أكدناه غير مرة.



## 6. 4. تمثيل DNA

على الرغم من وجود كم كبير من الأبحاث، تناولت موضوع تمثيل DNA (الشكل 6.6) لأغراض علمية بحثية تتعلق بتعرف آلية التمايز الخلوي، ولأسباب تطبيقية سريرية تتعلق بتعرف دور التمثيل في نشوء الخباثة وتطور السرطان، فإن طراز تمثيل DNA ما زال يكتنفه الغموض والتباين. ويمكن القول بصورة عامة إن التمثيل الكثيف لتسلسل ما من DNA يحول دون انتساخه. ولجذر الميثيل ألفة خاصة للارتباط بالكربون الخامس من أساس (أو من نكليوتيد) السيتوزين المتبوع بالغوانين، وتوسطهما الفسفات (CpG)، فيتشكل خامس ميثيل السيتوزين (CH<sub>3</sub>-Cp-G) (يرجع إلى شرح الشكل 6.5). فتمثيل DNA كتمثيل الذيل الهستوني يعيق الانتساخ. ويعتقد أن ما يقرب من ثمانين في المئة من التسلسل CpG الموجود في الجينوم البشري يكون ممثلاً، وبخاصة الترنسبوزونات، التي هي تسلسلات من DNA فيروسي الأصل انجبل في الجينوم<sup>6</sup>.



الشكل 6.6. مخطط ترسمي يوضح تأثير الترنسبوزونات في تنظيم التعبير الجيني: كظماً أو تشيطاً. يُعتقد أن ما يقرب من 45 في المئة من تسلسلات DNA خلايانا هي عبارة عن ترنسبوزونات (شدف أو تسلسلات قصيرة نسبياً من DNA غير مُرمَّزة - مكدودة - للبروتين)، تقفز من منطقة إلى أخرى ضمن الصبغي الواحد، أو حتى من صبغي لآخر، لتنجبل فيه (ربما بسيرورة التأسيس المماثل - homologous recombination، انظر الفصل الثامن). تشير الكرات الحمر إلى زمر الميثيل (-CH<sub>3</sub>) في 5 - ميثيل السيتوزين المتبوع بالغوانين (CpG) في شريطي حلزون DNA المزدوج. [عن (Gibbs, W. Sci. Am. 289 (6), 106 - 111 (2003)). لقد تُرجمت هذه المقالة، ونشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 20، العددان 2/3، فبراير / مارس، ص. 38 - 45 (2004).





ولقد عرف منذ زمن طويل نسبياً (في الربع الأخير من القرن الماضي) أن DNA صبغيات النطفة (الأب)، يُجرد من معظم زمر الميثيل بعد مرور 6 - 8 ساعات على حدوث الإخصاب. وفي أثناء انقسام البيضة المخصبة، تتم إزالة زمر الميثيل عن DNA البيضة (الأم) بكامله تقريباً. ولا يعرف حتى الآن السبب في أن إزالة زمر الميثيل عن DNA النطفة يتم قبل DNA البيضة. ولعل انتشار DNA النطفة في إثر الإخصاب ضمن سيتوبلازما البيضة ذو صلة بالأمر. وبالنظر إلى عدم اكتشاف الباحثين لإنزيم (أو لآلية كيميائية حيوية) تزيل زمر الميثيل عن التسلسلات CpG، فإن DNA جنين الإنسان في مرحلة الاغتراس (جنين عمره خمسة أيام تقريباً) يكون فيما يتعلق بزمر الميثيل، مجرداً منها كلياً، وكأنه صفحة بيضاء، يمكن "الكتابة" عليها بلغة شخصية خاصة بهذا الجنين المتنامي دون غيره. ويبدأ الجنين اغتراسه في الرحم في أقل مستوى من التمثيل. ومما يثير الدهشة أن أحداً قبلنا لم يتحدث عن طراز شخصي للتمثيل، يختلف حتى بين أفراد الأسرة الواحدة. وعلى اعتبار أن أمراضاً معينة (كانفصام الشخصية والداء السكري الطفولي، وغيرها)، تصيب توأماً واحداً دون الآخر من توأمي البيضة الواحدة<sup>7</sup>، يمكننا القول: إن طراز التمثيل (والواسمات ما بعد الجينات الأخرى)، تكون على درجة رفيعة من الشخصية فتباين بين أفراد توائم البيضة الواحدة.

ومن بين الأدلة التي تُساق عادة على أن التمثيل الكثيف يحول دون تعبير الجين عن نفسه (يمنع بالإعاقفة الفراغية بوليميراز RNA من انتساخ الجين)، نذكر أن DNA المرزوم (الذي لا ينتسخ) يكون مميتلاً بغزارة. كما أن نسخة الجين الصامتة، سواء كانت أبوية أو أمومية، تكون نتيجة (التبصيم الجينومي الذي سنعرض له في الفقرة التالية) شديدة التمثيل. أضف إلى ذلك، أن تعطيل إنزيم الميثيلاز (الذي يضيف زمرة الميثيل إلى التسلسل CpG في الخلايا الجذعية الجنينية لفئران مهندسة جينياً)، أدى إلى زيادة عدد الطفرات بمقدار عشر مرات. وعلاوة على ذلك، فإن تجارب الاستنساخ التي تم فيها استبدال نواة خلية بالغة بنواة البيضة المخصبة، بينت أن لمعظم المستنسخات طرازاً تمثيلاً وتعبيراً جينياً شاذين، على الرغم من أن تسلسل DNA في هذه المستنسخات كان سوياً تقريباً. كما أن 50 في المئة من الأجنة ماتت قبل الولادة، ونصف من ولد حياً لم يصل مرحلة البلوغ. أما القلة التي بقيت حية حتى البلوغ، فأصيبت بالسمنة وباضطرابات الجهاز المناعي<sup>7</sup>، وبأمراض أخرى ذات صلة بالكبر.

أمّا فيما يتعلق بالصلة بين درجة التمثيل والتسرطن، فإن الغموض ما يزال يكتنف هذه العلاقة. فقلة التمثيل مثلاً - كما سبق أن بينا للتو - تزيد من أعداد الطفرات بمقدار عشر مرات، وتترع الفئران المهندسة جينياً للإصابة بأنواع مختلفة من السرطان. ويقل عدد زمر الميثيل في خلايا السلييلة polyp (وجمعها سلائل) للقولون البشري، التي ستتحول إلى خلايا سرطانية. وعلى ما يبدو، فإن زمر الميثيل ضرورية للحفاظ على سلامة الصبغيات. ففي الفئران المهندسة جينياً أيضاً لتُصاب خلقياً (ولادياً) بعوز أحد إنزيمات التمثيل، تكون بعض الصبغيات غير ثابتة من حيث البنية. وتتراكم الطفرات في الفئران بسرعة، ويموت 80 في المئة من هذه الفئران قبل بلوغها الشهر التاسع من العمر نتيجة الإصابة بالسرطان.





ومع أن الفكرة المتمثلة في أن نقص التمثيل يقود في الإنسان إلى الإصابة بالسرطان، ما تزال فرضية يعمل الباحثون على إثباتها أو نفيها، فإن عدداً كبيراً منهم يحاول الإفادة من فعل عدد من العقاقير التي تستعمل في المعالجة الكيميائية للسرطان، مثل الديسيتابين decitabine، أو التي تستعمل في التخدير، مثل البروكاين procaine، أو بعض عقاقير المعالجة النفسية مضادة الاكتئاب. إن هذه الأدوية تعمل إما على نزع زمر الميثيل عن DNA الخلايا السرطانية الناتجة عن انقسام خلايا سرطانية أم، أو تمنع تميثل DNA هذه الخلايا. ومع أن الديسيتابين سام كبقية عقاقير المعالجة الكيميائية للسرطان، فلقد قُضي على 99,9 في المئة من خلايا ابيضاض الدم. بيد أن هنالك محذورين من استعمال هذه العقاقير: فنقص التمثيل غير نوعي، ويصيب الجينوم بكامله. كما أن التفاعل عكوسي، وسرعان ما تعود زمر الميثيل إلى الارتباط من جديد بالتسلسل CpG. ولا بد من الإشارة في هذا الصدد إلى أن فريقاً من الباحثين، أوضح - خلافاً للفكرة السابقة - أن زيادة مستوى التمثيل فيما يتعلق بجينات خلايا سرطان الثدي كان أعلى بكثير من جينات الخلايا السوية. وإن التمثيل بدأ بالإكسون الأول، ثم انتشر إلى منطقة المحضض (تسلسل نوعي من DNA يسبق عادة الجين، ويسرع عملية الانتساخ).

وترسيخاً للفكرة القائلة: إن زيادة التمثيل تعيق التعبير الجيني (تحويل دون انتساخ الجينات)، نذكر أن السرطان يمكن أن ينتج عن زيادة تميثل الجينات الكابتة لنشوء الأورام. إن كظم هذه الجينات (أو كظم الجين p53 التي سبق أن عرضنا لها في الفصل الرابع من هذه الدراسة)، يؤدي إلى عدم تشكيل البروتينات التي ترتبط بالجينات الورمية، وتمنعها من أن تحوّل الخلية إلى خلية سرطانية. فالتسرطن يحدث أحياناً بسبب فرط تميثل هذه الجينات الكابتة للأورام، فتصبح عندئذ مثبّطة. كما يحدث - حيث سبق أن عرضنا - من نقص تميثل الجينات المسببة لنشوء الأورام، فتصبح عندئذ ناشطة.

ولقد تم البرهان مؤخراً على أن فرط تميثل الجينين BRCA1 و RASSF1A (جينان كابتان للأورام، انظر من أجل الجين BRCA1 الفقرة 12.4)، يؤدي إلى تشكل سرطان المبيض. فالتمثيل الزائد هنا، ثبط هذين الجينين الكابتين للأورام، فلم يعد بالإمكان انتساخهما [انظر المرجع: Biotech News, Internal. 6, 11 - 12 (Nov. Dec) 2004, P.8].

ولا بد من الإشارة إلى أن القوت diet اليومي (أو البيئة) يؤدي دوراً مهماً في مستوى التمثيل، الأمر الذي يؤكد من جديد الرأي الذي سبق أن عرضناه غير مرة، والتمثيل في أن التمثيل وواسمات ما بعد الجينات الأخرى مسؤولة عن النمط الظاهري للفرد، وتختلف من شخص لآخر، ومن ثم يمكن اعتبارها جينات فردية، مسؤولة عن تشكل الفروق الشخصية بين الأفراد. فلقد بين فريق من الباحثين أن فئران أغوتي agouti mice، (فأر أمريكي بحجم الأرنب، قصير الشعر والأذنين)، التي غُذيت في خلال فترة الحمل بقوت سوي، ولدت فئراناً لستين في المئة منها فراء أصفر. أمّا الفئران المماثلة التي قدم لها قوت غني صناعياً بحمض الفوليك أو بالفيتامين B 12 أو بمواد أخرى مماثلة في مستواها المرتفع من زمرة الميثيل، فلقد ولدت فئران لستين في المئة منها فراء بني<sup>7</sup>. ومن المعروف أن لون الفراء (لون الشعر) هو





نمط ظاهري، تحدده معلومات وراثية خاصة به. فإذا كانت البيئة (القوت هنا) تستطيع أن تؤدي هذا الدور في تغيير النمط الظاهري، فلأنها تؤثر في معلومات وراثية تتحكم بالخصائص الشخصية للأفراد. ومع أننا سنعود إلى هذه التجربة في معرض الحديث عن الترانسبوزونات، يمكننا القول باطمئنان: إن طراز تمثيل DNA، كالرموز الهستوني وكطرز أستلة الهستونات وتمثيلها وفسفرتها، يشكل جزءاً من معلومات وراثية (واسمات ما بعد الجينات)، مسؤولة عن النمط الظاهري الشخصي الذي يميز فرداً ما عن آخر.

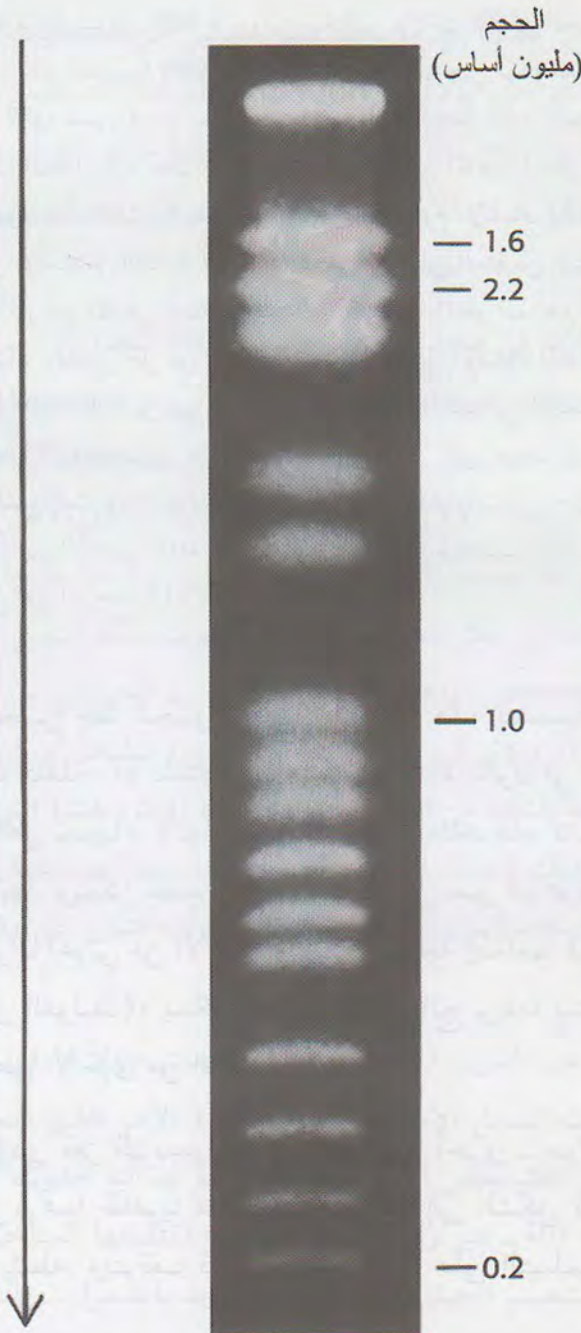
وكما سبق أن ذكرنا، فإن القسم الأعظم (ما يزيد على 75 في المئة) من السرطان، ينشأ من خلايا ظهارية؛ أي خلايا تكون على اتصال - بشكل أو بآخر - بالوسط الخارجي؛ أي تتأثر بالبيئة. كما أن أنواعه كلها تصيب خلايا متميزة، كما أن الورم ينشأ فيما يبدو من الخلايا الجذعية النوعية التي توجد في كل نسيج من النسيج. وإذا كان الأمر كذلك، فإن لكل نوع من أنواع السرطان طراز تمثيل خاص به، يمكن مقارنته بطراز تمثيل نمط الخلايا المتميزة التي أصابها التسرطن. فالخباثة نوعية كنوعية النمط الخلوي الذي يتشكل فيه الورم. وعلينا أن نتوقع أن تضع خلايا كل نوع سرطاني على سطحها مستضدات نوعية (كنوعية واسمات الخلايا المتميزة) خاصة بها، تختلف من نمط سرطاني لآخر. بناء على ذلك، علينا ألا نبحث عن نمط عام لأنواع السرطان كلها. بل علينا أن نكتشف لكل نوع سرطاني نمط تمثيل خاص به، يمكن مقارنته بنمط التمثيل الذي يوجد في النمط الخلوي المتميز. فالتسرطن - كالتمايز - يقيم نمط تمثيل نوعي خاص به. ونتوقع أن تنسحب هذه الملاحظة على واسمات ما بعد الجينات كلها. [انظر، من أجل دور الخلايا الجذعية في نشوء السرطان، المرجع Clarke, M.F. and Becker, M.W. Sci. Am. 295(1), 52-59 (2006)].

## 6. 5. الترنسبوزونات

كما سبق أن عرضنا غير مرة، فإن الجينات المرمزة للبروتينات (جينات النوع البشري، ويبلغ عددها ما يقرب من 23 ألف جين)، تشكل أقل من 1.5 في المئة من تسلسلات DNA. ولقد تبين أن 45 في المئة تقريباً من الجينوم البشري، يتألف من تسلسلات تداخلية، تعرف بالترنسبوزونات (مفردها ترنسبوزون transposon) (الشكل 7.6، يُرجع أيضاً إلى الشكل 6.6). كما تعرف الترنسبوزونات أحياناً بالجينات القافزة jumping genes، ذلك أن بوسع الترنسبوزون الواحد (التسلسل الواحد) أن يقفز من مكانه إلى مكان آخر من الصبغي نفسه، أو حتى من صبغي لآخر. والترنسبوزونات هي، فيما يبدو، تسلسلات من DNA لفيروسات شتى (8 في المئة منها - كما سبق أن عرضنا - فيروسات مغايرة)، انجبلت في ذخيرتنا الوراثية، وأصبحت جزءاً متكاملًا منها، على الرغم من أن البعض ينظر إلى الترنسبوزونات على أنها تسلسلات طفيلية من DNA أناني، يسخر آلة تنسخ الجينوم كي يستمر في البقاء والانتشار، تماماً كما يسخر الجينوم الكائن الحي بكامله كي تستمر الجينات بالبقاء. فالأنانية تتمثل بالسخرية من أجل البقاء والتوسع سواء في ما يتعلق بأنانية الترنسبوزونات بالنسبة إلى الجينات، أو أنانية الجينات بالنسبة إلى الكائن الحي.



اتجاه الرحلان الكهربائي



الشكل 7.6. صورة إشعاعية ذاتية auloradiograph (انظر، من أجل شرح موجز لهذه التقنية، المرجع 4، ص. 47) لعصائب الرحلان الكهربائي للصبغيات الستة عشر للفطرية السكرية الجعوية *Saccharomyces cerevisiae*، تم توليدها بتقنية الرحلان الكهربائي الحقل النبضي. وتعرف هذه الطريقة تقنياً بالرحلان الكهربائي على هلامة توجد في حقل كهربائي نبضي pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) (انظر المرجع 13، ص. 145). ويُجرى الرحلان في هذه التقنية باتجاهات مختلفة. إن أساس التقنية يقوم على خاصتي التمدد والارتخاء التفاضليتين اللتين يتصف بهما جزيء DNA بسبب ضخامة هذا الجزيء. فكل صبغي (مهما كبر أو صغر) يشكل جزيئاً وحيداً متفرداً من DNA. فإذا ما وضعت الصبغيات (أو شدف مقيدة منها - أي قطعت أو تمت حلمتها بأحد إنزيمات التقييد) على هلامة الرحلان الكهربائي في حقل كهربائي يوصل فيه التيار ويقطع ضمن فترات زمنية قصيرة ومحددة (النبض)، فإن العصائب التي تمثل الصبغيات الموسومة بنظير مشع ستتشكل بالهجرة وفقاً لحجومها، ويمكن عندئذ رؤيتها بعد تطبيق تقنية التصوير الإشعاعي الذاتي. كما أن بالإمكان التوصل إلى النتيجة نفسها (رؤية الصبغيات أو شدف منها) بتلوين هلامة الرحلان (سواء كانت الهلامة مكونة من عديد الأكريلاميد أو الأغاروز - وهو مكوثر الغالاكتوز) ببروم الإيتيديوم ethidium bromide (واسم نوعي لحلزون DNA

المزدوج). إن بروم الإيتيديوم يتألق في الضوء البرتقالي شديد التواتر (قصير الموجة). إن عصابة من الرحلان الكهربائي تحتوي على 50 نانو غرام (أو  $5 \times 10^{-8}$  غرام) من حلزون DNA المزدوج يمكن أن تُرى بتطبيق تقنية الحقل الكهربائي النبضي، سواء وُسم DNA بنظير مشع، أو لُون ببروم الإيتيديوم (يُرجع أيضاً إلى الشكل A.3.3). وبهذه الطريقة يتم استفراد صبغيات الكائن الحي صبغياً صبغياً (كصبغيات الإنسان مثلاً في مشروع الجينوم البشري، يرجع إلى الفقرة 3.2) تمهيداً لتقطيعها (حلمتها) بإنزيمات التقييد ثم سلسلتها.

تحتوي خلية الفطرية السكرية الجعوية (وحيد خلية حقيقي النواة؛ يخمر المواد السكرية بالأكسدة إلى كحول فألدهيد فحمض) 16 صبغياً، تشتمل على 12 مليون شفع (زوج من الأسس). ويُرمز (يكود) هذا الجينوم للفطرية السكرية





← الجعوية ما يقرب من 6 000 بروتين مختلف. وكانت الكائن الحي الأول الذي تمت سلسلة جينومه، وأعلن عن ذلك في شهر آذار (مارس) 1996. وتشكل الستة آلاف جين لهذه الفطرية (التي تعرف أيضاً باسم خميرة الخباز baker's yeast لأنها مسؤولة عن تخمير العجين، الذي تنتفخ كتلته نتيجة انطلاق ثاني أكسيد الكربون  $CO_2$  - بسبب تفاعل الأكسدة المشار إليه أعلاه؛ أي تحول السكر إلى ألدهيد ثم إلى حمض)، تشكل إذاً ربع عدد جينات الإنسان، مع أن جينوم هذه الخميرة يقل 250 مرة عن جينوم الإنسان (12 مليون مقابل ثلاثة مليارات شفع - زوج - من الأسس. وتستعمل الفطرية السكرية الجعوية 70 في المئة من جينومها في ترميز (تكويد) هذه البروتينات الستة آلاف، مقابل أكثر من مئة في المئة في بلزيميد الكوندرية (انظر المرجع 4، ص. 289)، ومقابل مئة في المئة في الإشريكية القولونية، ومقابل أقل من 1.5 في المئة تقريباً في الإنسان (الذي يحوي جينومه 23 688 جيناً، ويتألف جسمه من أكثر من 200 000 بروتين). ويرجع هذا الفرق الكبير في الإنسان بين عدد الجينات المرمزة (المكودة) للبروتينات وبين عدد البروتينات إلى ظاهرة التجديل التناوبي التي عرضنا لها غير مرة. كما أن السبب في تفاوت خلال وسمات أفراد النوع البشري - ويزيد عددهم على ثمانية مليارات فرد - إلى واسمات ما بعد الجينات التي تجعل كل فرد منا مختلفاً عن الآخرين كافة؛ موضوع تحدثنا عنه شخصياً لأول مرة، ويشكل ركناً أساسياً من أركان هذا الكتاب. [الشكل عن المرجع 13، ص. 875].

ولحسن حظ الجينوم، فيما يبدو، أن هذه التسلسلات الفيروسية (الترنسبوزونات)، التي تتمثل بجينات كاملة، أو بشد من هذه الجينات، تكون في معظمها تقريباً تسلسلات صامتة، لا تستطيع التعبير عن نفسها، لأنها مميتة بكثافة. ويعتقد عدد كثير من الباحثين أن للترنسبوزونات طراز متميل خاص بها. ويمكن تفسير نتائج التجربة التي سبق أن عرضنا لها في الفقرة السابقة، المتعلقة بتغير لون فراء فئران أغوتي من الأصفر إلى البني نتيجة إطعامها قوتاً غنياً بمصادر زمرة الميثيل (كالفيتامين B12 وحمض الفوليك)؛ يمكن تفسير هذه النتائج بزيادة متميل تسلسلات DNA الخاصة بالترنسبوزونات وبالمناطق الأخرى من الجينوم.

ويؤدي قفز الترنسبوزون من نقطة إلى أخرى - سواء في الصبغي نفسه أو في صبغي آخر - إلى نتيجتين، هما ظاهرياً متعاكستين (يرجع إلى الشكل 6.6). فإما أن يُفَعَّل هذا الانتقال الانتساخ، أو أن يثبطه. ويتوقف ذلك، فيما يبدو، على التسلسلين اللذين يقعان قبل تسلسل الترنسبوزون وبعده.

## 6.6. التبصيم الجينومي

كنا عرّفنا التبصيم الجينومي genomic imprinting بأنه السيرورة التي تؤدي إلى جعل نسخة واحدة فقط من جين ما (نسخة الجين الموروثة من الأم أو من الأب) أن تعبر عن نفسها، عوضاً عن أن تعبر النسختان معاً وفي اللحظة ذاتها. فكما هو معروف، يرث الفرد من أبويه نسختين عن كل جين من الجينات المرمزة للبروتينات أو جينات RNA فقط (الجينات غير المرمزة للبروتينات) نتيجة احتواء





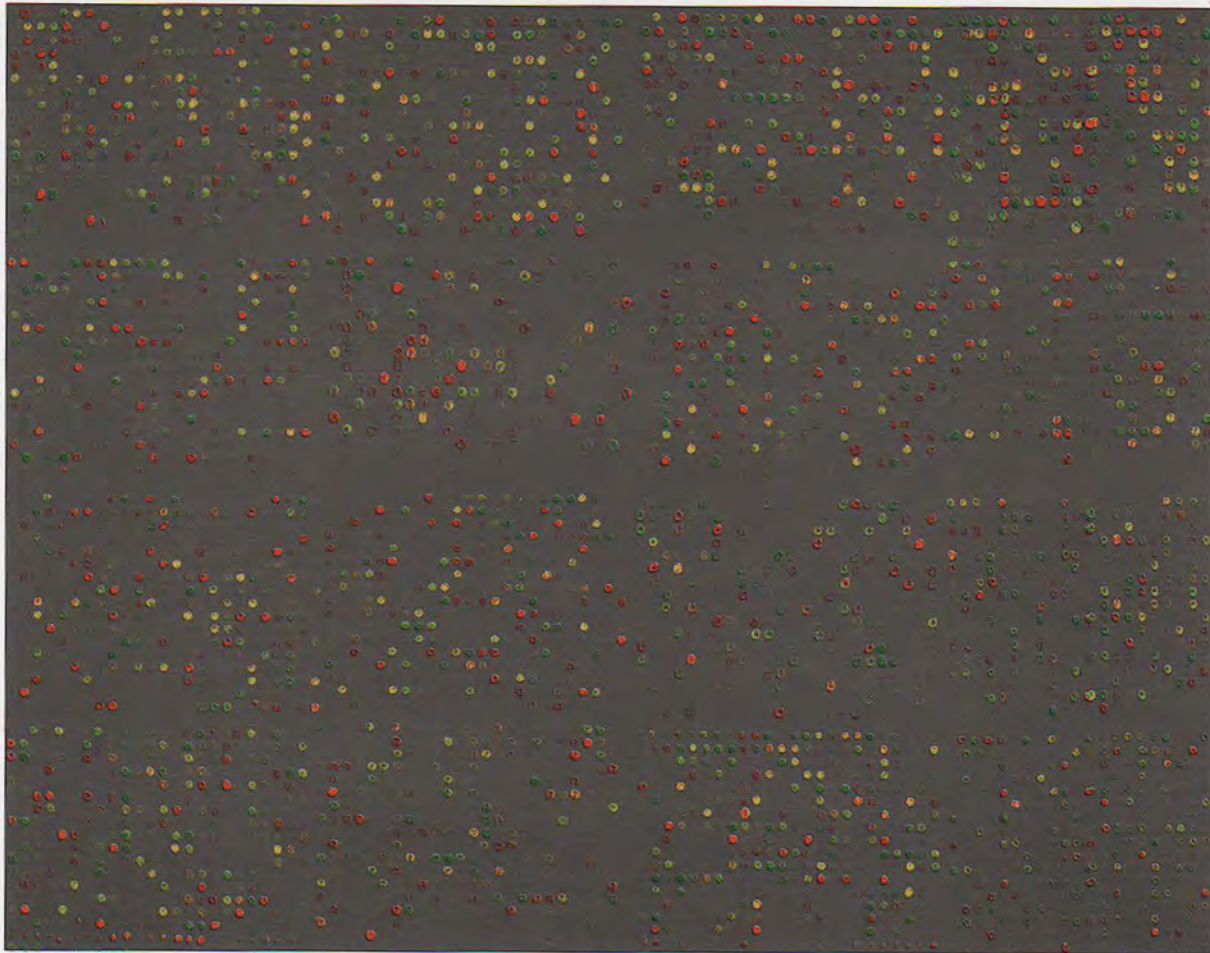
البيضة المخصبة (والجنين ثم الفرد المتشكل من هذه البيضة) مجموعتين مثلتين من الصبغيات (ما عدا الصبغيين X و Y في الذكر). وتعرف النسخة الواحدة بالأليل allele. وعموماً، فإن النسختين تعملان معاً في لحظة محددة تماماً من حياة الفرد داخل الرحم أو خارجه. ونقول: إننا نتلقى جرعة مضاعفة فيما يتعلق بفاعلية الجين (ما عدا جينات الصبغي X في الأنثى، حيث نتلقى جرعة واحدة بسبب تعطيل الصبغي X الآخر، موضوع كنا عرضنا له في بداية هذا الفصل).

ولكن يحدث في حالات معينة (نتيجة فرط في فاعلية إحدى جينات RNA فقط، أو تغير ما في تبولوجية الهستونات، أو في طرز تمثيلها وأستلتها وفسفرتها، أو تغير محدد في طراز تمثيل DNA، أو في تأثير أحد الترنسبوزونات في فاعلية جين من الجينات - تنشيطاً أو تثبيطاً -، يحدث إذاً إما إسكات إحدى نسختي الجين، أو فرط في تعبير نسخة واحدة، فتعبّر نسخة واحدة (أمومية أو أبوية) عن نفسها، فيحدث ما يعرف عندئذ بالتبصيم الجينومي. فالتبصيم الجينومي يرتبط برأينا ارتباطاً سببياً مباشراً بواسمات ما بعد الجينات، وينجم عن تغير ما في فعل هذه الواسمات. وتعرف حالة التعبير المفرط لإحدى نسختي الجين بفرط السيادة overdominance. وبدهي أن يحدث التبصيم الجينومي بسبب تغير ما يصيب أحد الأليلين (إحدى نسختي الجين)، وتؤثر في تعبير النسخة المحورة تنشيطاً أو تثبيطاً، أو حتى إسكاتاً. ونعود لنؤكد من جديد أن الطبقة الثانية من المعلومات (بخاصة الإنترونات) التي تشكل RNA القصير أو الصغري (غير المرمز)، وكذلك الطبقة الثالثة (واسمات ما بعد الجينات) مسؤولة (بسبب تنظيمها - مع البروتينات - عمل الجينات المُرْمَزة) عن خللنا كأفراد، فتميز كل واحد منا بخصائصه الذاتية؛ الجسدية والنفسية.

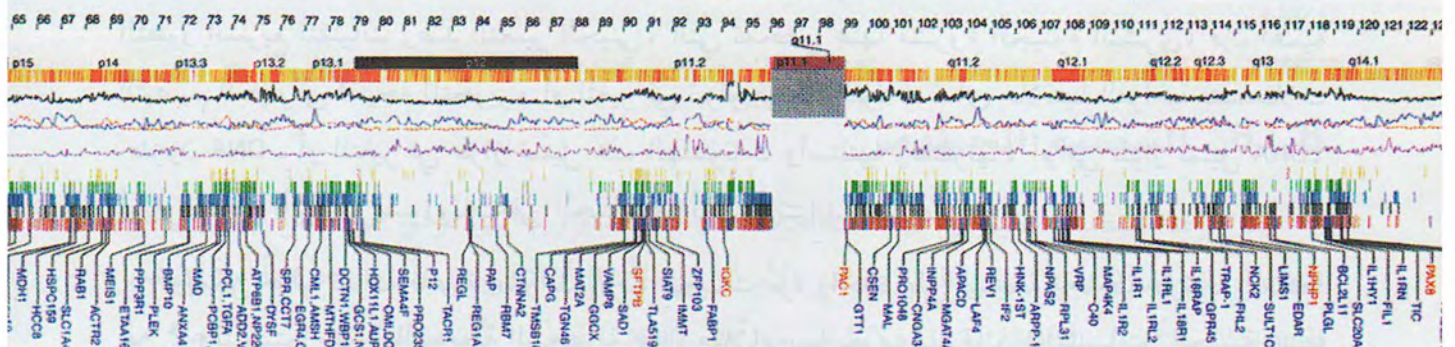
وبطبيعة الحال، فإن التبصيم الجينومي غير السوي (غير النظامي)، يُحدث خللاً ما في سيرورة تنامي الفرد (إن من حيث البنية أو من حيث السبل الاستقلابية السوية)؛ الأمر الذي تنجم عنه اضطرابات وظيفية، أو أمراض معينة، بما في ذلك بعض أنواع السرطان. ومع أن آلية حدوث التبصيم الجينومي - كفاعلية واسمات ما بعد الجينات كافة - غير واضحة تماماً بسبب اكتشافها المتأخر، فلقد عُرف في الإنسان أكثر من 75 جيناً يصيبها التبصيم الجينومي، والقائمة تتزايد باستمرار. وبالنظر إلى التطور السريع لتقنيات رصد التعبير الجيني، التي تمخض عنها مشروع الجينوم البشري، فإن أهمية التبصيم الجينومي (نتيجة للتحويل، أو لتغير في تبولوجية الهستونات - أي علاقتها الفراغية بتسلسلات حلزون DNA - أو التغير في طراز تمثيل هذه الهستونات وأستلتها وفسفرتها، أو في طراز تمثيل DNA، أو في طريقة تأثير الترنسبوزونات في الجينات)، أخذت تتزايد يوماً بعد يوم.

ويمكن حالياً تعرف فاعلية عشرات آلاف الجينات مرة واحدة على صفيحة زجاجية لا تزيد أبعادها عن 2 و 5 سنتي متر (كالشريحة المجهرية slide مثلاً)، بما يعرف بالرقائق (التشبيبات) الجينية gene chips (الشكل 8.6). هذا، ويوضح الشكل 9.6 تسلسل نكليوتيدات وجينات الصبغي البشري الثاني.





الشكل 8.6. صورة لرقيقة جينية gene chip (تشبيبة جينية)، تحوي 6 000 جيناً مختلفاً (كل جين منها على شكل بقعة دائرية ملونة) من المتصورة المنجلية *Plasmodium falciparum* (العامل الممرض لأشد أنواع الملاريا - البرداء - وخامة). إن معرفة الطور الذي يتم فيه تفعيل جين من الجينات حاسمة لتوجيه البحث عن لقاح أو علاج لهذا المرض الذي يفتك سنوياً بمليون إنسان - معظمهم أطفال دون الثالثة من العمر - في المناطق التي تغزر فيها المياه الراكدة (المستنقعات خاصة)، كأفريقية وآسية على وجه التخصيص، حيث يتكاثر البعوض من الجنس كيولكس *Culex*،

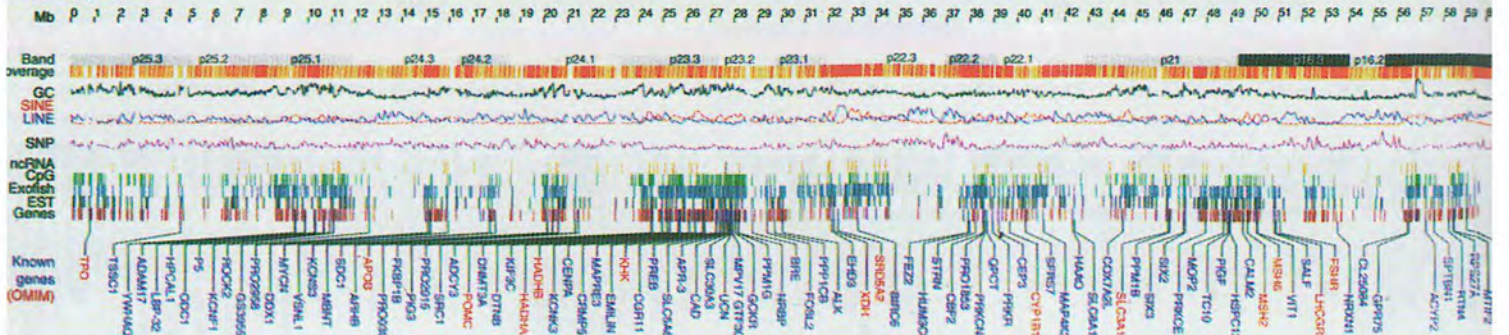




← التي تنتقل الأنثى منه العامل الممرض (يرجع إلى الفقرة 2.4). إن بذيري المتصورة المنجلية يعيد عند كل انقسام، وبخاصة الانقسامات التي تعقب اندماج العنصر الأنثوي بالعنصر الذكري، تراتب جيناته، الأمر الذي يجعل تحضير لقاح يحول دون حدوث المرض (فقر الدم المنجلي، وحدوث البرداء الذي يتزامن مع انفجار الكريات الحمر بعد أن تصبح حُبلَى بالطفيلي) أمراً مستعصياً حتى الآن على الرغم من آلاف الأبحاث التي أجريت ومئات ملايين الدولارات التي أنفقت. لذا، فإن تعرف الجينات التي تنشط في طور ما من أطوار دورة حياة الطفيلي يصبح أمراً جوهرياً. تشير في هذه الصورة البقع الدائرية الحمر إلى الجينات التي تم تفعيلها في طور ما من أطوار دورة حياة الطفيلي وليس في طور آخر. في حين أن البقع الدائرية الخضراء تشير إلى العكس؛ أي إلى طور آخر يختلف عن طور تفعيل جينات البقع الحمر. أما البقع الدائرية الصفراء، فتشير إلى الجينات التي تم تفعيلها في كلا الطورين معاً. وكما كنا قد أشرنا في الفقرة 2.4، فإن متغاييري الزيجوت (حملة العامل الممرض اللاإعراضيين)، ومتماثلي الزيجوت (المرضى بفقر الدم المنجلي)، يشكلون مثلاً أنيقاً على تفسير التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى بسبب الألفة العالية (ثابت الترابط Ka المرتفع) لبوليميراز RNA في ارتباطها ونسخها للجين السوي، الذي يفوق ألفتها للارتباط بالجين الطافر، ومن ثم نسخ هذا الجين المعيب بمعدل أقل مما يستنتج من قانوني "مندل" Mendel. وتجدر الإشارة إلى أن تعرف جينات الإنسان (868 23 جيناً حتى الآن) لا يشكل سوى بداية مرحلة تعرف وظائف هذه الجينات، وترابطها بعضها ببعض؛ أي تعرف البروتيوم proteome (مجموع بروتينات الجسم في لحظة من اللحظات)، وآليات عمل هذا البروتيوم (حصان الشغل في البيولوجية)، وتعرف تأثيرات عناصره بعضها ببعض، إذ إن أبسط أنواع هذا التأثير يفوق كثيراً أعقد أنواع المُعالجات الصغرية (المicroprocessor) في الحاسوب. [الشكل عن المرجع 3. ص. 194].

الشكل 9.6. مخطط ترسمي لبنية الصبغي البشري رقم 2 (ثاني أطول صبغي بعد الصبغي رقم 1). ترمز Mb إلى ميغا أساس megabase (مليون شفع - زوج - من الأسس - القواعد). يبلغ حجم هذا الصبغي ما يقارب 255 000 000 شفع (زوج) من الأسس (القواعد). تشير أرقام المسار الثاني من الأعلى إلى العنايب على ذراعي الصبغي p (العلوي) و q (السفلي) بالنسبة إلى القسم المركزي centromere. يرمز الاختصار Mb (million base) إلى مليون أساس ←

#### الصبغي البشري



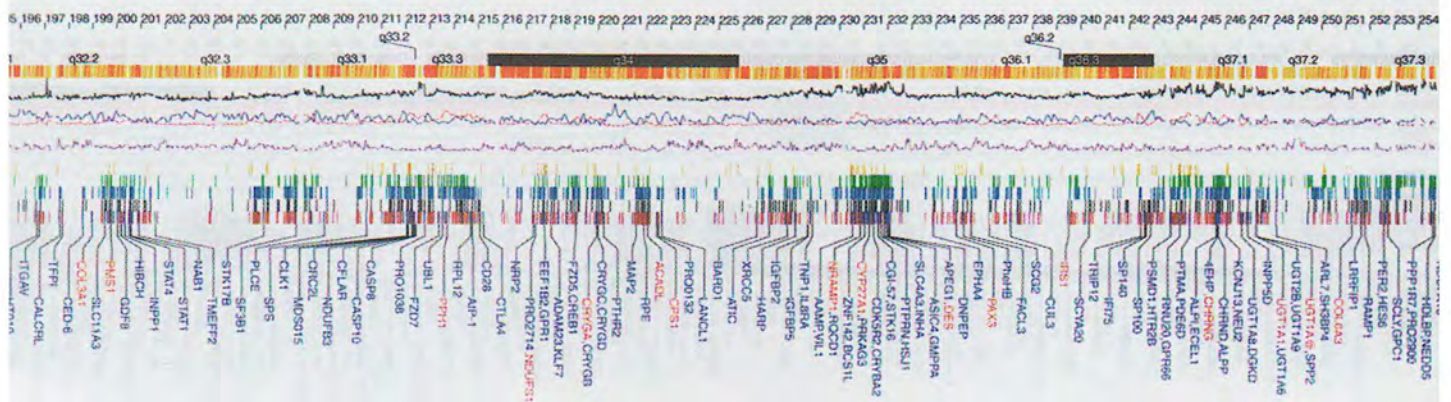




ولقد تبين في دراسة أجراها أحد الباحثين، مسح فيها 602 جيناً أخذت من سبعة أفراد، أن نصفها تعبر فيه نسخة واحدة أكثر من النسخة الأخرى، وأن فرق التعبير هذا زاد على أربعة أضعاف في 170 جيناً من الجينات المدروسة. ونذكر مثلاً أن جين عامل نمو الأنسولين رقم 2 هو جين مبصم أبوياً عادة؛ أي أن نسخة الأم تكون معطلة، ولا تعمل إلا نسخة الأب، منتجة عامل نمو الأنسولين 2 الذي هو ضروري في الحالة السوية لتركيب الأنسولين في خلايا بيتا من جزر لانغرهانس في البنكرياس. ومع هذا، فلقد وُجد أن واحداً من عشرة أشخاص لا يحدث لديهم هذا التبصيم، وأن 40 في المئة من مرضى سرطان القولون هم من بين نسبة العشرة هذه. كما اتضح أن التبصيم الجينومي المعيب هو السبب في حدوث عدد من الأمراض الوراثية التي أصبحت معروفة. وكما سبق أن عرضنا، فإن التبصيم الجينومي - كنتيجة لفعل واسمات ما بعد الجينات - مسؤول عن الفروق التي تظهر بين أفراد توائم البيضة الواحدة، وبخاصة المرضية منها، كانقسام الشخصية وداء السكري الطفولي وغيرها من الاضطرابات البنيوية والوظيفية (الاستقلابية خاصة). وكما سنعرض عند الحديث عن الاستنساخ، فإن معظم الفروق البنيوية والوظيفية التي تظهر في الأفراد المستنسخة، إنما يرجع إلى إعادة برمجة الجينوم، وفي مقدمته واسمات ما بعد الجينات. إن المستنسخات - كما أصبح معلوماً - ليست نسخاً طبق الأصل بعضها عن بعض؛ أي ليست نسخاً كربونية. وكما هو معروف، يستعمل التبصيم الجينومي في تقنية تعرف بالتبصيم الأصبعي؛ يفيد منها القانون الجنائي (الشكل 10.6).

#### تابع الشكل (9.6)

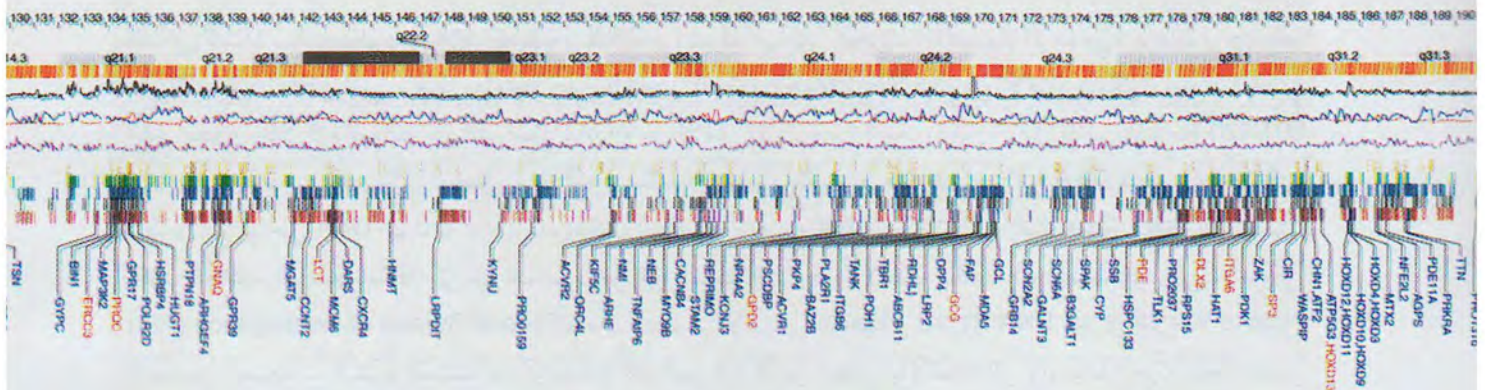
← (قاعدة). ويعني التعبير Band Coverage إلى تغطية العصائب، ويرمز GCsine من Sine من Short Interdispersed (Nuclear Elements) إلى غوانين (guanine) - سيتوزين (Cytosine) العناصر النووية قصيرة التسلسلات بينية التبعر، و GCline (من Line من Long Interdispersed Nuclear Elements) إلى غوانين - سيتوزين العناصر النووية طويلة التسلسلات بينية التبعر، و SNP (من Single Nucleotide Polymorphism) إلى تعدد الشكل الناتج عن تغير ←



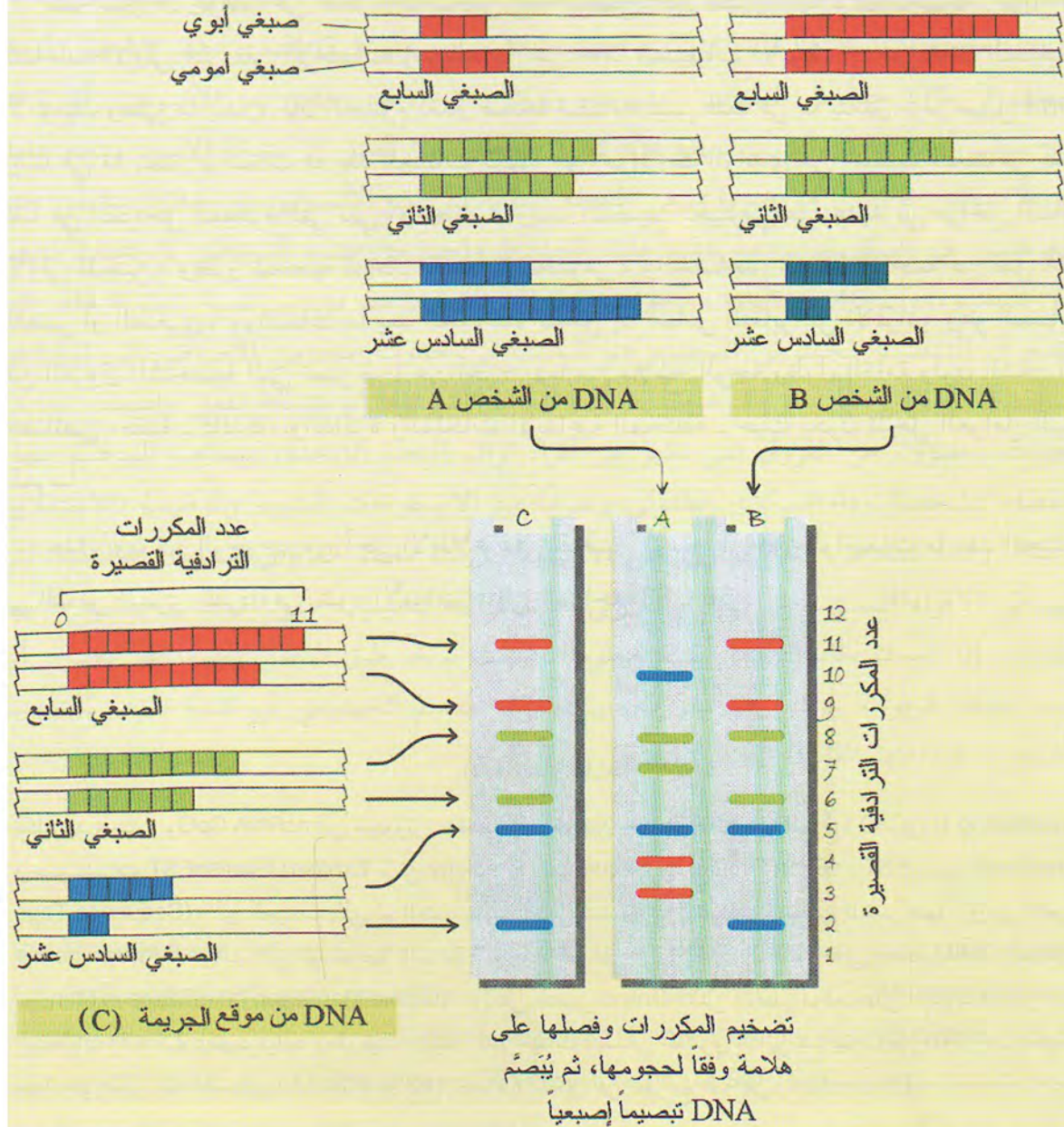
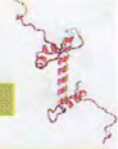


هذا، ويمكن الرجوع، من أجل الاطلاع على تفاصيل أوسع عن دور الواسمات ما بعد الجينات في التنامي السوي للفرد وفي نشوء الأمراض، إلى المراجع 53 - 56.

← نكليوتيد وحيد، و ncRNA CpG إلى سيتوزين - فسفات - غوانين جينات غير المرمزة (المكورة) noncoding، وجينات ExofishEST (Exon Finding by Sequence Homology من Exon Finding by Sequence Homology) من EST من Expressed Sequence Tags)؛ أي الجينات التي تم العثور عليها بتمائل تسلسلات إكسونات المياسم المعبر عنها. ويعني التعبير Known genes الجينات التي تم تعرفها بواسطة التوريث المندلي في الإنسان المنشور على الخط OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). ويعني التعبير Online (على الخط) موقعاً على الإنترنت تنشر عليه المعطيات الخاصة بالجينومات وعلومها. ويقدر عدد جينات الصبغي البشري الثاني بما يقرب من 545 جيناً؛ عُرف منها حتى شهر آب (أغسطس) 2004 قرابة 392 جيناً. [الشكل عن المراجع 3، ص. 196 - 199].







الشكل 10.6. استعمال تسلسلات معينة من DNA في تعرف مرتكبي الجرائم: التبصيم الإصبعي، برهان واحد فقط على التطابق، ولكن ليس برهاناً حاسماً. فمن البديهي أن يكون هنالك عدد كبير من الأفراد يملكون النمط الجيني الذي يحوي مثلاً 8 مكررات من التسلسل AGAT من الأليل الأول، و 11 مكرراً من الأليل الثاني للناحية D7S820 مثلاً. لذا، فإنه من الضروري تفحص نواح أخرى عديدة. فبمقدار ما يزداد عدد النواحي من DNA موقع الجريمة التي تتطابق مع نواحي DNA المشتبه به، يزداد إمكان التطابق، ويصبح الدليل حاسماً، وأيضاً تصبح الفرص بعيدة بأن يكون DNA موقع الجريمة قد أتى من شخص آخر غير المشتبه به. وطبقاً لأنظمة مكتب التحقيقات الفدرالي الأمريكي (Federal Bureau of Investigation (FBI، فإن التبصيم الإصبعي التحليلي لجزيء DNA يُجرى على ثلاث عشرة ناحية من الصبغيات البشرية للمشتبه به، وتختلف كثيراً من فرد لآخر. هذا، بالإضافة إلى واسمات أخرى تحدّد جنس المشتبه به (ذكر أم أنثى) الذي أخذت منه العينة. [عن المرجع 3، ص. 261 - 272].





## 6. 7. تأثير البيئة ووراثة الصفات المكتسبة

ظهر في القرن التاسع عشر تياران لتوارث الصفات، الأول يقوده الفرنسي "جان - بابتيست دومونيه لامارك" (1744-1829) Jean - Baptist de Monet Lamarek، والثاني الإنكليزي "تشارلز داروين" (1809-1882) Charls Darwin (انظر المرجع 4، ص. 432). كان "لامارك" يعتقد بإمكان توارث الصفات المكتسبة، بيد أن ظهور كتاب "حول أصل الأنواع" عام 1859 لـ "داروين" في إثر رحلته الشهيرة إلى جزر الكالاباغو، وتعمقه في موضوع اشتقاق الأنواع من بعضها البعض بما يعرف بـ "التقدم البيولوجي" biological progress، وتقضيه ما يعرف بـ "الانتقاء الطبيعي" natural selection، وإرجاع أصل الإنسان إلى القردة إنسانيات الشكل (وبخاصة الشيمبانزي)، استهوت هذه الآراء كلها بشدة مفكري عصره في وقت راجت فيه أفكار المادية الجدلية. إن هذه الآراء طمست إلى حد ما أفكار "لامارك".

ومع أننا سنعود إلى معالجة الانتقاء الطبيعي في الفصل الحادي عشر من هذه الدراسة، فإن من المنصف القول أن أفكار "لامارك" في ما يتعلق بتوارث الصفات المكتسبة لم تكن خاطئة كلياً. فلقد تم البرهان مؤخراً على توارث هذه الصفات على الأقل في ثلاثة أجيال في ما يتعلق بنبات "العربية" *Arabidopsis thaliana*، وذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster*، والإنسان (تأثير سوء التغذية في أثناء الحرب العالمية الثانية في ثلاثة أجيال من الهولنديين)<sup>57</sup> (انظر المرجع 4، ص. 432). وكما سنبين لاحقاً (الفصل الحادي عشر)، فلقد كان لاعتناق أفكار "داروين" آثار وخيمة سياسية (استعمارية) واجتماعية وأخلاقية.

ومن ناحية أخرى، بينت أبحاث أجريت في العام 2003 أن للعوامل البيئية (نمط القوت مثلاً) تأثيراً في توارث الصفات. فمثلاً تؤدي زيادة تمثيل DNA (الطبقة الثالثة من المعلومات الوراثية، أو ما يعرف بواسمات ما بعد الجينات، يرجع إلى الفقرة 4.6 من هذه الدراسة)، إلى تغير في صفات تُعدُّ وراثية. فمثلاً، يؤدي إطعام الفئران الحوامل من النوع أغوتي agouti (فأر أمريكي استوائي بحجم الأرنب، قصير الفراء والأذنين) قوتاً غنياً بزمر الميثيل (كالفيتامين B 12 أو حمض الفوليك) إلى تغير لون فراء أكثر من 60 في المئة من الفئران الوليدة من الأصفر - الأسود وما بينهما إلى اللون البني<sup>7</sup>. ولقد عزى هذا التغير إلى تمثيل زائد (ومن ثم انخفاض معدل التعبير الجيني) لترانسبوزونات DNA، التي يشار إليها أحياناً بأنها عناصر "طفيلية"<sup>(\*)</sup>.

\* لقد تمت ترجمة المقالتين الخاصتين بالمرجعين 6 و 7 إلى العربية، ونُشرت الترجمة في "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 20، العددان 3/2، ص. 30 - 45، فبراير / مارس (شباط / آذار) (2004).





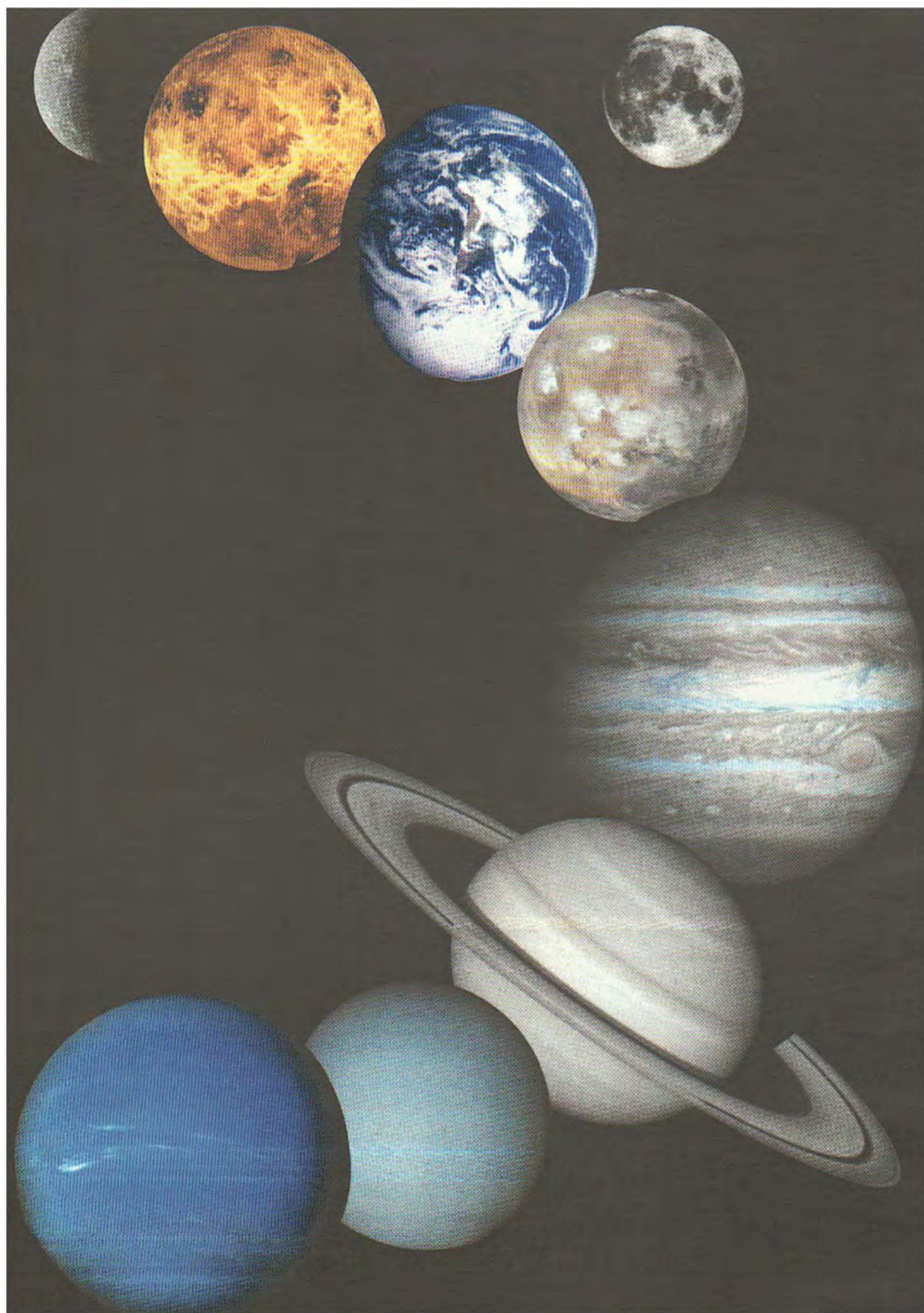
إن معلوماتنا عن آلية التأثيرات البيئية في النمط الجيني وانعكاس ذلك على النمط الشكلي ما تزال في بداياتها، وبخاصة ما ينجم عن التأثير في الطبقة الثالثة من المعلومات الوراثية (واسمات ما بعد الجينات). وقد يكون لهذا التأثير علاقة مباشرة في الصفات التي تميز أفراد النوع الواحد بعضهم عن بعض (الشكل 6.11). وقد تتمخض أبحاث المستقبل عن براهين قوية، تثبت دور هذه الطبقة من المعلومات الوراثية في توارث الصفات المكتسبة التي تحدث عنها "لامارك" قبل مئتي عام تقريباً.





الشكل 11.6. لوحة زيتية لرسام غير مُسمى من القرن التاسع عشر من متحف Image Select / Art Resource (انتقاء الصور / موارد الفن) في نيويورك. إن النبي إبراهيم الخليل يتأمل في هذه اللوحة أفراد عائلته، وكيف تختلف خلال الأبناء في ما بينهم كانعكاس لشدة التعبير عن سمات ما بعد الجينات، ودقة هذا التعبير ونوعيته؛ دقة ونوعية تميز كل واحد منا عن أفراد البشر كافة. [الشكل عن المرجع 3، ص. 252].









## الفصل السابع

### الجينوم البشري والتطور الموجه

#### 7. 1. مقدمة عامة

كنا قد بيّنا في مطلع الفصل الخامس من هذه الدراسة المبادئ الظاهرية التي تُوصَف التطور الدارويني، وتؤدي إلى بقاء الأكثر تلاؤماً، فيسود على الأقل تلاؤماً. إن هذه المبادئ الثلاثة هي:

1. نسخ الجينات (المعلومات) مرات عديدة، وهذا هو التوالد أو التكاثر (التنسخ أو التكرار replication) فيما يتعلق بآلة "رينيه ديكارت" René Descartes، أو آلة "غوتفريد فيليهلم لايبنتز" Gottfried Wilhelm Leibniz، أو حاسوب "جان فون نومان" John von Neuman، أو ماكينة "آلان تورينغ" Alan Turing.

2. اختلاف أو تغير بعض الجينات (المعلومات)؛ أي الطفر (التغاير).

3. انتقاء بعض الجينات المتخالفة أو المتفاوتة على حساب جينات أخرى (الانتقاء الطبيعي natural selection).

وبطبيعة الحال، فإن الانتقاء الطبيعي يعني بقاء الأكثر تلاؤماً، وسيادته على الأقل تلاؤماً. كما يقال إن الانتقاء الطبيعي هو محرك التطور. ولكن هل يوجد فعلاً انتقاء طبيعي ذو معايير واضحة ومطلقة كما يوحي هذا التعبير؟ يمكننا أن نجزم، بناء على المعطيات المتوافرة لدينا<sup>58-62</sup>، بأن مفهوم الانتقاء الطبيعي ما يزال في الطبيعة - كظاهرة فعالة في توزيع الأنواع وغازاتها وسيادة بعضها على بعض - غير واضح تماماً، بل يكتنفه الكثير من الغموض، وقد يكون تأثيره ليس بذو أهمية عملية، وبخاصة في ما يتعلق بالتنوع الحيوي. إذ يمكن أن ينشأ نوعان مختلفان (بدءاً من نوع واحد) في نظام بيئي واحد sympatry. وبالمقابل، يمكن أن ينشأ نوع واحد (بدءاً من نوعين مختلفين) في نظامين بيئيين مختلفين allopatry (انظر المرجع 58 على وجه التخصيص).





ولكن حتى لو كان هنالك انتقاء طبيعي من نوع ما، فإن التلاؤم - محرك الانتقاء الطبيعي - يظل نسبياً، رهن متصلة المكان - الزمن. فمثلاً، عندما يكون الغذاء وفيراً يصبح الأكثر تلاؤماً هو الأضخم. أما في حال الندرة، فإن الأكثر تلاؤماً يغدو الكائن الحي الأصغر<sup>63</sup>. وإذا ما تذكرنا الخصوبة المرتفعة لدى مرضى الهيموغلوبين المنجلي، ومرضى داء هنتنغتون (يرجع إلى الفقرتين 2.4 و 3.4)، يحق لنا أن نتساءل عندئذ عن مدى أهمية الانتقاء الطبيعي والضغط التطوري، اللذين يُفترض أن يقللا إلى الحدود الدنيا عدد الأفراد المصابين بهذين المرضين. ونرى أن محرك التقدم البيولوجي الفعلي هو سباق التسلح arm race للظفر بأعلى ثابتة ترابط (Ka) ممكنة. وكما ذكرنا غير مرة، فإن ثابتة الترابط هي تعبير دقيق عن ألفة الرابطة إلى المستقبل. فسباق التسلح إذاً هو سباق الفوز بأفضل مستقبل أقوى على الارتباط بالرابطة المتاحة. فمن الأشريكية/القولونية التي أخضعت لتدرج من الأكسجين مثلاً، إلى الثديي الذي يُجابه بظاهرة "قاتل أو اهرب" fight or flight (الكر والفر)، يؤدي مستوى التفاعل رابطة - مستقبل (أو قيمة Ka) الدور الأساسي في بقاء الكائن الحي، سواء كانت الرابطة ذرات الأكسجين أو بروتونات الهدروجين (الرقم الهدرجيني أو pK)، أو أحد الهرمونات (الأيبنفرين أو الكورتيزول...)، أو منبه فيزيائي (كالفوتونات التي تصطدم بالشبكة كمستقبل، أو الرائحة التي تنبه خلايا الظهارة الشمية، أو الأمواج الصوتية التي تنبه أعضاء كورتني Corti)، يؤدي مستوى التفاعل رابطة - مستقبل (أو قيمة Ka) إذاً إلى رؤية أفضل، أو رائحة أدق، أو سمع أكثر رهاقة، وهلمّ جراً.

## 7.2. التطور الموجه و RNA

علينا، وفقاً لنظرية التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى، الذي توجهه القوى الطبيعية الأربع والقوى التكافؤية واللاتكافؤية، ووفقاً للأفكار الجديدة التي طرحناها في هذه الدراسة؛ علينا إذاً أن نوجه اهتماماً أكبر للدور الذي أدّاه جزيء RNA من حيث أصل DNA (الجينوم)، ويؤديه حالياً من حيث تعيين الصفات الخاصة بالأفراد (الطبقتان الثانية والثالثة من المعلومات الوراثية)، وتوارث الصفات المكتسبة، ومن ثم التنوع الحيوي، حتى ضمن النوع الواحد.

بناء على المعطيات التي سنوردها فيما يلي (وهي أدلة استقرائية غير مباشرة)، سيتضح أن DNA (الجينوم) لم يتشكل من جديد de novo، إنما اشتق من جينوم كان على شكل RNA، وعلى علماء الاحفوريات أن يجدوا الدليل الفعلي على ذلك. إن هذه المعطيات (وسنذكر الرئيسة منها فقط) هي التالية:

1. إن إنزيم الانتساخ العكسي يستطيع بسهولة أن يحول RNA إلى DNA بإرجاع الريبوز في كربون الموقع 2 (أي -OH) إلى -H بواسطة إنزيم ريدكتاز الريبونوكليوتيد، فيزول التنافر شديد السلبية (الذي أشرنا إليه غير مرة) بين هذه الزمرة، وبين زمرة الفوسفات  $PO_4^{3-}$ . كما يتم تمثيل الكربون الخامس لليوراسيل (تحل الزمرة  $CH_3$  في التيمين في الموقع 5 محل





الهدرجين في اليوراسيل). فإذا ما أنجز هذان التفاعلات، يمكن للجزيء الناتج أن ينشئ بالتامة حلزون "واتسن - كريك".

2. إن إنزيم التيلوميراز يقلنس (يغلق) capping نهايات الصبغيات في إثر كل انقسام خلوي بتفاعل الانتساخ العكسي، حيث يستعمل هذا الإنزيم تسلسل وُحيدته من RNA كدالة لتشكيل DNA الذي يقلنس النهايات الصبغية بتسلسلات من DNA متممة لتسلسل RNA الخاص بالإنزيم. وكما سبق أن ذكرنا، فإن RNA سبق في نشوئه البروتين<sup>21</sup>.

3. هنالك مجموعة من وحيدات الخلية الحيوانية protozoa حقيقية النواة eukaryotes، تعرف بالهدبيات Ciliata (لأن جسمها مغطى بالأهداب)، يصعب إيجاد تصنيف مناسب لها. تحوي نواة الخلية الواحدة من الهدبيات آلاف الصبغيات بالغة الصغر. ويقلنس الصبغي الواحد قسيما نهايان telomeres لا يقلان صغراً عن بقية جسم الصبغي. وفي الواقع، فإن إنزيم التيلوميراز عُزل لأول مرة من الهدبيات. فهل تشكل وحيدات الخلية هذه وكذلك المحولات الريبية، شواهد قبور عالم RNA، ممثلة الطور الانتقالي من عالم RNA إلى عالم DNA؟ على أبحاث الأحفوريات وأبحاث البيولوجيا البحرية أن تجيب على هذا السؤال.

4. عندما ينتسخ الجين إلى RNA، فإن النسخة المتشكلة (التي هي متممة في تسلسلاتها لتسلسل الجين) ليست في واقع الأمر سوى تسلسل الشريطة strand الثانية التي لم تنتسخ (بطبيعة الحال بعد إرجاع الريبوز بوساطة إنزيم ريدكتاز الريبونكليوتيد، وتمثيل التيمين كما سبق أن أشرنا). ومن المذهل حقاً أن يتم أحياناً انتساخ هذه الشريطة المتممة، فتضبط عندئذ عمل الجين بظاهرة اعتراض mRNA من قبل siRNA، وظاهرة تضادية المعنى antisense، (يُرجع إلى الفصل السادس من هذه الدراسة).

5. كما سبق أن أشرنا في معرض الحديث عن التاريخ التطوري للجينوم (الفصل الثاني)، فإن تركيب DNA يتم بدءاً من ثالث فسفات النكليوتيدات الريبية (ATP، وGTP، وCTP، وTTP)، وليس من ثالث فسفات النكليوتيدات الريبية منزوعة الأكسجين. كما أن حوامل الطاقة (ATP وGTP مثلاً)، ونواقلها (NAD وFAD مثلاً) هي نكليوتيدات ريبية وليست ريبية منزوعة الأكسجين.

6. وتتمثل واحدة من أهم الخصائص التي ينفرد بها RNA (بالإضافة إلى حفظ المعلومات ونقلها من جيل لآخر - أي النمط الجيني - انظر الفصل الثاني من هذه الدراسة)، ولا توجد في DNA إلا على نحو محدود جداً وفي المختبر فقط<sup>64</sup>، تتمثل إذاً بمقدرته على تحفيز طيف واسع من التفاعلات، يقوم بها هذا الجزيء ذو البنية الرقمية، إما منفرداً، أو باستعمال البروتين كدعامة فيزيائية (الريبوزيمات، بما في ذلك الريبوزومات). وتشكل





خاصة التحفيز هذه النمط الشكلي لجزيء RNA. وبدهي أن الغاية من سوق هذه الحجج النظرية ليس البرهان على أولوية RNA وأسبقيته كجزيء بيولوجي في ظهور الحياة (أصبح ذلك مسلمة لا يرقى إليها الشك؛ سبق أن برهنا عليها في الفصل الثاني من هذه الدراسة)، بل البرهان على أن RNA أعطى، وفقاً لنظرية التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى، DNA الأعد بنية والأفضل أداءً وكفاية والأصلب عوداً.

### 7. 3. ثنائية وظيفة RNA

بناء على ما تقدم، يمكن الاستنتاج أنه كان لا بد لجزيء RNA ذي البنية الرقمية، بغية زيادة التخصص والارتقاء بالأداء والكفاية الوظيفية - انسجاماً مع التقدم البيولوجي الموجه ذي المعنى - أن يتخلص من ثنائيته الوظيفية في اختزان المعلومات الوراثية من جهة (النمط الجيني)، وفي ترجمة هذه المعلومات إلى البروتينات (النمط الشكلي) من جهة أخرى. ولقد تم هذا التخصص بسيوريتين اثنتين: الأولى تحول جزيء RNA - كما سبق أن ذكرنا - إلى جزيء DNA (إرجاع الريبوز إلى ريبوز منزوع الأكسجين بواسطة إنزيم ريدكتاز الريبونكليوتيد، وتمثيل اليوراسيل كي يتحول إلى تيمين، فيصبح بالإمكان عندئذ تشكيل حلزون "واتسون - كريك"، كما عرضنا لذلك سابقاً). أمّا السيورة الثانية، فتتمثل بترحيل الراموز (الكود) الوراثي من جزيء RNA إلى الجزيء الجديد DNA، بحيث استبقى جزيء RNA لنفسه - فيما يتعلق بعلاقة النمط الجيني بالنمط الشكلي؛ أي سيورة تحويل النمط الجيني إلى النمط الشكلي - عملية الترجمة. وتجدر الإشارة إلى أن ثلاثية الرامزة (الكودون)، تتميز بنمط متدرج من الثبات، تبدأ بالحرف الأول الأكثر ثباتاً، وتنتهي بالحرف الثالث الأقل ثباتاً. وتُشتق الرامزتان أو الأكثر لكل حمض أميني (توجد أحياناً ست روامز لحمض أميني واحد) بتغيير الحرف الثالث أولاً، ثم الثاني إذا اقتضى الأمر (انظر المرجع 216). انظر أيضاً الشكل 16.2، والمرجع 4، ص. 252، بغية الاطلاع على الراموز - الكود - الوراثي).

وكما هو معلوم، فلقد تم مؤخراً إنجاز السلسلة الأولية لجينوم الشيمبانزي<sup>63</sup> (الذي تتمثل مجموعته الفردانية بأربعة وعشرين صبغياً). وعلى الرغم من التماثل الكبير (98 في المئة تقريباً) بين تسلسلات جينوم الإنسان وجينوم الشيمبانزي، وعلى الرغم من الجهود الحثيثة التي بذلت وتبذل للعثور على الجينات المميزة لأحدهما عن الآخر (التي أخفقت حتى الآن في مسعاها)، فإن الإنسان يبقى إنساناً والشيمبانزي قرداً. فسيورة خلق الإنسان بدأت عندما انجمد التطور تماماً، وانقطع متوقفاً بانتهاء نشوء القردة إنسانيات الشكل، فخلق الخالق إنسانية الإنسان بجيناتها البشرية على صورة الله ومثاله. لذا، فإن الفروق التي تلاحظ حالياً بين الجينومين تتمثل خاصة بطبيعة الجينات البشرية، وبنوعية الانتساخ (أي بنية RNA ووظيفته كيفاً وكماً)، أكثر مما تتمثل بتسلسلات DNA العامة<sup>38</sup>. ونعود لنؤكد أن هذه الفروق بين جينوم الإنسان وجينومات القردة إنسانيات الشكل، لا تتمثل لا بعدد





النكليوتيدات (حجم الجينوم)، ولا بعدد الجينات المرمزة للبروتينات، ولا حتى بترتيبها النسبي. إن الفروق تتمثل في علاقة هذه الجينات بعضها ببعض وبنوعية الانتساخ كيفاً وكماً، أي ببنية RNA ووظيفته من الناحيتين الكيفية والكمية (يُرجع إلى الفقرة 2.5 من هذه الدراسة). وكما سنرى، فإن الاستساخ البشري لن ينجح بسبب وجود حاجز طبيعي لا يمكن تجاوزه، ويتمثل قسم من هذا الحاجز ببنية الببضة الهشة والعطوبة من جهة، وبالكمية الضئيلة من RNA، التي توجد في سيتوبلازما الببضة منزوعة النواة من جهة أخرى. إن هذه الكمية قد تمت برمجة مقدارها كي لا تكفي لدعم سيرورات تنامي الجنين دونما اشتراك جينات صبغيات كل من الأم والأب على نحو سوي. إن إعادة برمجة جينات النواة المغترسة لن يتم لتصبح وظيفية إلا وتكون كمية RNA سيتوبلازما الببضة منزوعة النواة قد نفذت، وانتهت حياة خلايا الانقسامات الأولى إلى التوقف.

لقد هدف التطور الجزيئي الموجه إلى نشوء حياة ذكية على الأرض، وخلق الله الإنسان على صورته ومثاله، ليكون خليفته في هذا الكوكب. إن هذا الخلق تم بفعل القوى الطبيعية الأربع والقوى التكافؤية واللاتكافؤية التي اشتقت منها. كما اقتضى هذا الخلق مواءمة عدد كبير مما يعرف بالثوابت الطبيعية (مثل قيمة الثقالة، وسرعة الضوء، وثابتة بلاتك، وعدد الكواركات واللبتونات، وشحنة الإلكترون ونسبتها إلى البروتون، والبعد الوسطي للشمس عن الأرض...). إن هذه الثوابت، التي تشكل جزءاً من قوانين العلوم، لا يمكن التنبؤ بقيمها من معالجات نظرية، بل علينا إيجادها بالملاحظة والقياس فقط. إن مواءمة قيم هذه الثوابت مع بعضها بعضاً، أدى (مع فعل القوى الطبيعية الأربع ومشتقاتها الخالدة في متصلة المكان - الزمن) إلى حدوث التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى. فلو كانت، على سبيل المثال، شحنة الإلكترون مختلفة قليلاً عما هي عليه، لن تحرق عندئذ الشمس - والكواكب الأخرى - الهيليوم والهدرجين، أو أن النجوم لن تنفجر. وفي الحالتين كليهما لن تقوم الحياة على الأرض. وتشكل هذه الحجج جانباً أساسياً مما يعرف بالمبدأ البشري Anthropic Principle، الذي ينص على أننا نرى الكون على ما هو عليه لأننا موجودون فيه. وبتعبير آخر، لو كنا غير موجودين لكان الكون مجرداً من أي معنى. إن وجود الإنسان كان إذن أمراً محتوماً وغير تصادفي (انظر المرجع 4، ص. 17). هذا، وسنعود إلى موضوع المبدأ البشري في الفصل الثاني عشر من هذه الدراسة.







## الفصل الثامن

### المعالجة الجينية وأخلاقياتها

#### 8.1. مقدمة عامة

سيلاحظ القارئ أن هذه المقدمة، تشتمل على صياغة جديدة لبعض ما ورد في الفصل الأول من هذا الكتاب. لقد تعمدنا إعادة صياغة بعض التعاريف لأهمية الأمر من جهة، ولتجنب القارئ، الذي يهتم بأخلاقيات الجينوم البشري، العودة إلى ذلك الفصل، وتتمثل الأغراض الأساسية من هذه المقدمة العامة بما يلي:

أولاً. بيان أسس الهندسة الجينية genetic engineering كأصل للمعالجة الجينية gene therapy. ثانياً. تعريف الجين gene والجينوم genome البشري والبروتيوم proteome البشري الناتج عن الجينوم البشري. ثالثاً. إيجاز أهمية كل من الحمض النووي الريبسي (RNA) ribonucleic acid؛ سيد الحياة (البيولوجيا)، والحمض النووي الريبسي المنزوع الأكسجين (DNA) deoxyribnucleic acid ماكنة الحياة (البيولوجيا)، والبروتينات proteins حصان الحياة (البيولوجيا).

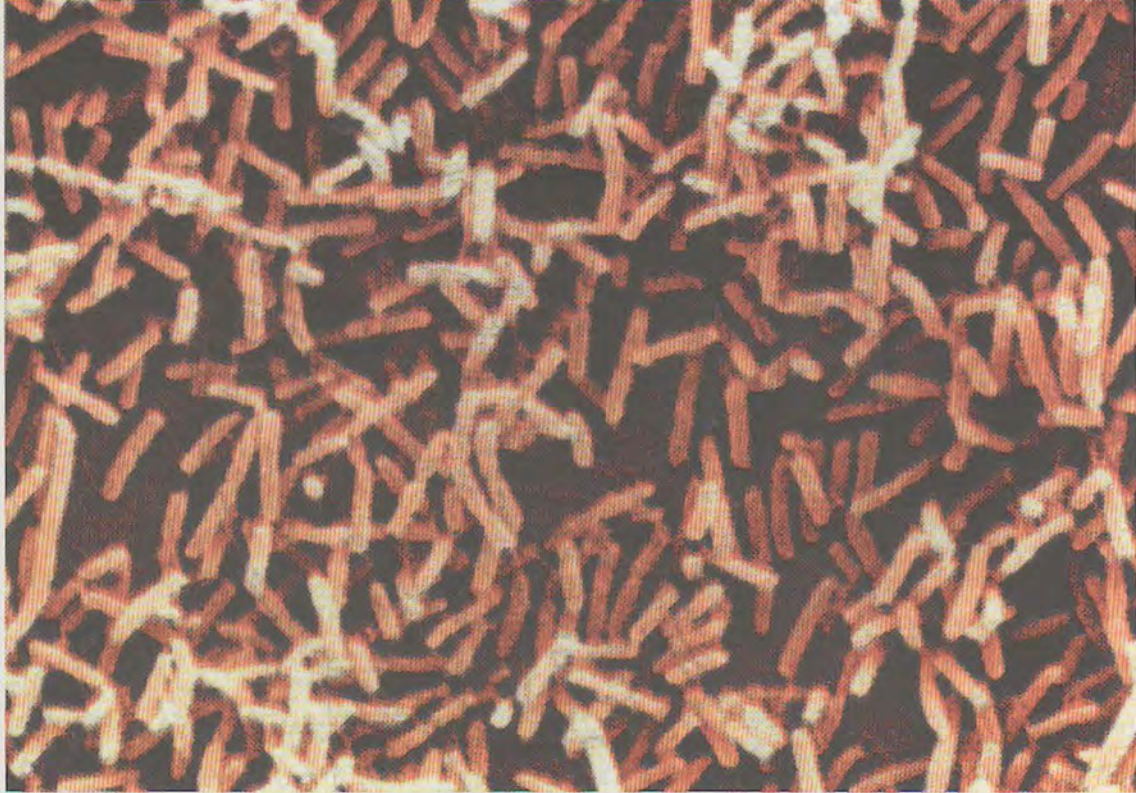
#### 8.1.1. أسس الهندسة الجينية

كما هو معلوم، يتم في الهندسة الجينية، أو تقانة DNA المأشوب recombinant DNA، عزل جين ما، وجبله incorporate أو تأشيبه recombine في حامل vector من الحوامل، وإدخاله في خلية أخرى، كي يقوم بالتعبير عن الرموز، التي يتألف منها، بتركيب بروتين نوعي، يؤدي وظيفة محددة. وكما سنرى بعد قليل، فإن كل جين، يُرمز (يكوّد) عادة أكثر من بروتين واحد. ولقد وضع تعبير الهندسة الجينية (خطأً أن نقول الهندسة الوراثية إلا إذا كان الأمر، يتعلق بتحويل الأعراس - البيوض والنطاف - تحويلاً جينياً، أمر لم يحدث حتى الآن، لأننا سنخلق كائنات محورة وراثياً، تتناقل التحويل الموروث بالتوالد)؛ لقد وضع التعبير إذاً، لأول مرة في مطلع سبعينيات القرن الماضي (1973)، لتقريب التقنية





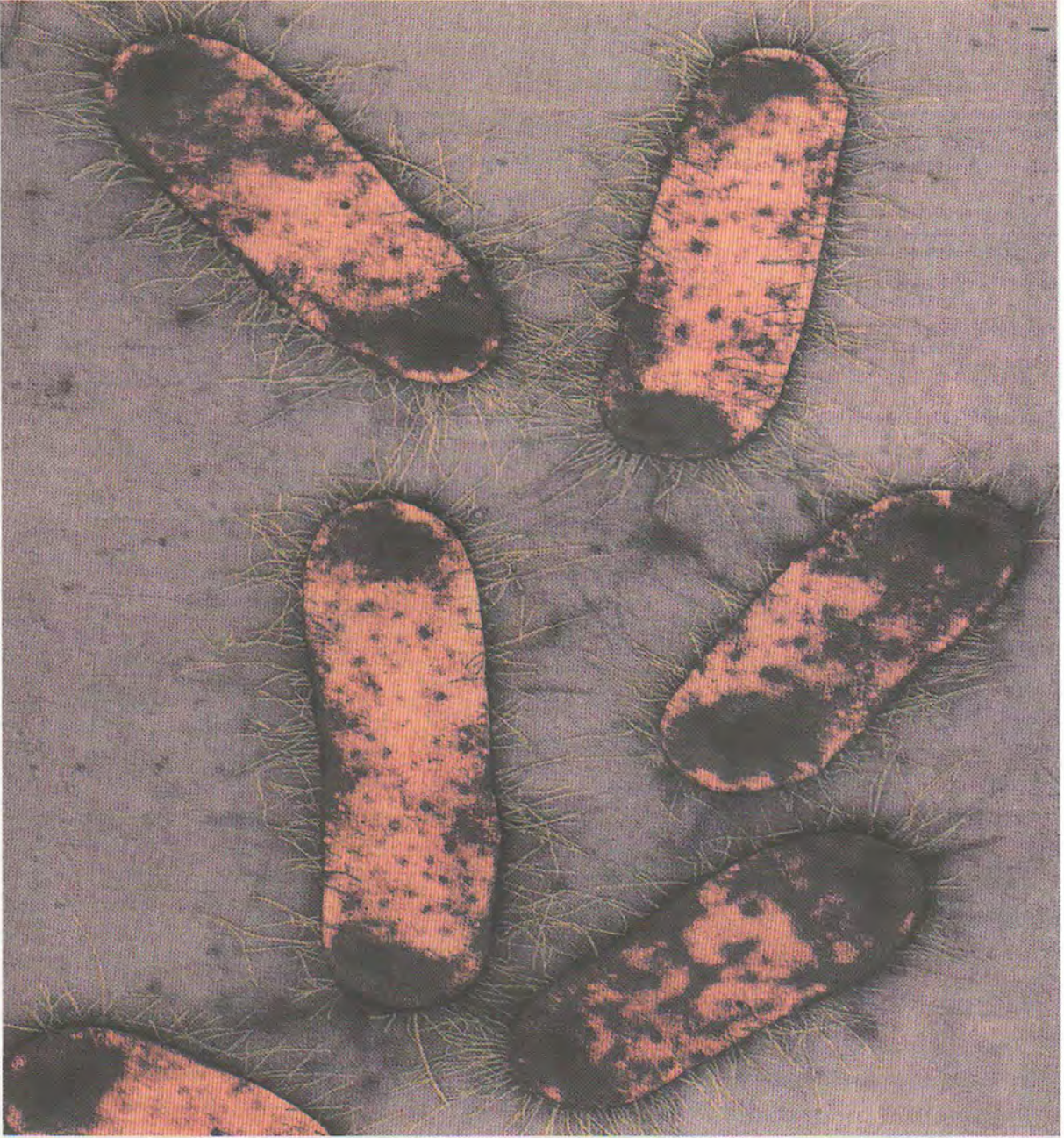
مما يقوم به المهندس عند تصميم البناء، الذي تصوره تصوراً نوعياً مسبقاً، فينشئ، أو يهندس، بناء جينياً نوعياً. ففي النصف الأول من سبعينات القرن الماضي، استطاع - كما سبق أن ذكرنا - "بول برغ" Paul Berg، و"هربرت بوير" Herbert Boyer من جهة، و"ستانلي كوهين" Stanley Cohen من جهة أخرى، عزل جين مقاومة أحد المضادات الحيوية antibiotics (وهو التتراسيكلين)، الموجود في بلزميد plasmid (\*) الإشريكية القولونية *Escherichia coli* (الشكل 1.8)، وجبله في بلزميد، عُزل من إشريكية قولونية أخرى،



الشكل 1.8 القسم A. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لمستعمرة من الإشريكية القولونية *Escherichia coli* بدائية نواة prokaryote، تعيش في معي الإنسان خاصة، وتشكل جزءاً من بنيتها flora. يحوي غرام واحد من براز الإنسان السوي قرابة عشرة ملايين جرثوم. تتعايش في المعى، فتركب أنواعاً من المواد (كالفيتامينات والمواد المثبطة لنمو الجراثيم الأخرى). ولكن يمكن للإشريكية القولونية أن تطفّر، فتصبح شديدة الأمراض (كالذرية O157:H7)، وقد تغدو مميتة. [عن المرجع 3، ص. 94]. ونحث القارئ على الرجوع إلى الأشكال J.1.2 - L.1.2 بالنظر إلى أهميتها البالغة، وبخاصة في ما يتعلق بالمحرك الدوراني (الشكل L.1.2)؛ أصغر محرك جزيئي نانوي صممه التطور الجزيئي الموجه ذو المعنى كي يحرك أهداب وسياط الإشريكية القولونية، ويجعلها - بتكامل حركات هذه الأهداب والسياط - قادرة على الحركة في الوسط السائل (الشكل K.1.2). قارن هذا الشكل (A.1.8) بالشكل J.1.2.

\* البلزميد حلزون مزدوج مغلق من DNA، له شكل الحلقة (الشكل 2.8)، يميز معظم الجراثيم (البكتريا) من بدائيات النوى prokaryotes. يتألف البلزميد الواحد من 2 000 إلى بضع مئات آلاف أشفاج (أزواج) الأسس (النكليوتيدات). يحوي بصورة خاصة جينات تعطيل فعل المضادات الحيوية؛ أي يعمل كجهاز دفاعي ضد ←





الشكل 1.8. القسم B. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لعدد من الإشريكيات القولونية. لاحظ وجود الأهداب على سطح الجرثوم بكامله، وكذلك السياط التي تتوضع في إحدى نهايتي الجرثوم، ومن ثم تجعلها مستقطبة؛ أي قادرة على السباحة في الوسط السائل، أو التنقل مستندة على مخاطية بطانة المعي. إن هذه الحركة السباحية أو التنقلية تستمد طاقتها الحركية من تحول الطاقة الكيميائية المختزنة في ثالث فسفات الأدينوزين (ATP) التي تولدها ملايين المحركات الدورانية الجزيئية، وتُحوَّل إلى طاقة حركية، تتكامل، فتتحرك الأهداب والسياط، ومن ثم جسم الجرثوم. [عن (Pennisi, E. La Recherche 340, 43 - 45, (2001)). يُرجع، مرة أخرى، إلى الشكلين K.1.2 و L.1.2.

← التتراسيكلين والأمبيسيلين مثلاً. كما يحوي البلزيميد جينات إنتاج الذايفانات الجرثومية، وجينات تقويض المنتجات الطبيعية. وفي حين أن بعض الجراثيم لا يحوي أي بلزيميد، فإن بعضها الآخر، يؤوي عدداً من ←





← البلميدات، قد يصل إلى عشرين نسخة. ويتكاثر البلميد بمعزل عن "صبغيات" الجرثوم، ويُعدُّ صبغياً إضافياً، وقد يصبح في شروط خاصة غير ضروري لحياة الجرثوم. إن جزيء DNA الحلقي، يوجد أيضاً في كوندريات mitochondria الخلايا حقيقية النواة eukayotes. ذلك أن أصل الكوندريات (مراكز توليد الطاقة الخلوية)، يرجع إلى بدائيات نوى كانت تعيش حياة مستقلة، عندما لم يكن الأكسجين سائماً. ثم تعايشت مع حقيقيات النوى، لتخلصها من شر الأكسجين السام، فتقدم لها ما يزيد على 95 في المئة من الطاقة الضرورية لحياة الخلية المضيفة، التي أصبحت قادرة - بفضل هذه الطاقة - التمرد على الانتروبية entropy. بينما تقدم لها الخلية المضيفة - بعد أن تخلت لها الكوندرية عن بعض جيناتها - أسباب بقاءها، لأنها أضحت غير قادرة على أن تعيش حياة مستقلة. يبلغ حجم بلميد الكوندرية 16 569 شفعاً من النكليوتيدات، تستعمل كلها، وأحياناً تراكبياً، في ترميز (تكويد) عدد من البروتينات (الشكل 2.8) (انظر أيضاً المرجع 4، ص. 283 - 290).



الشكل 2.8. القسم A. صورة بالمجهر الإلكتروني الناقل transmission لبلميدات الإشريكية القولونية. يحوي البلميد - وهو حلقة مغلقة من حلزون DNA المزدوج - جينات تقويض المضادات الحيوية كالتراسيكلين والأمبيسلين مثلاً، فيغزو الجرثوم مقاوماً لها. يمكن للجرثوم أن يحوي عدداً من البلميدات، قد يصل إلى عشرين نسخة. وقد يكون خالياً كلياً منها؛ أي أن البلميد غير ضروري لحياة الجرثوم، ويعتبر صبغياً إضافياً، ويتكاثر بمعزل عن تنسخ صبغيات بدائي النواة. ويتراوح عدد أشفان (أزواج) أسس البلميد الواحد ما بين 2 000 إلى مئات آلاف<sup>١</sup>



وإدخال هذا البلازميد المأشوب في إشريكية ثالثة غير مقاومة للتراسيكلين، لتصبح مقاومة لهذا المضاد الحيوي (الشكل 3.8). وتجدر الإشارة إلى أن الإشريكية القولونية، تستوطن معي الإنسان، وتشكل جزءاً كبيراً من بنية flora هذا المعوي. ويحوي الغرام الواحد من براز الإنسان الصحيح عشرة ملايين إشريكية قولونية تقريباً، وتركيب له مواد أساسية عديدة، كـ بعض الفيتامينات، الذي لا يستطيع الجسم تركيبها، ولا يزوده بها القوت. وتصبح شديدة الإمراضية عندما تطفر، كما هي الحال في السلالتين ذات الرمز E153، وذات الرمز OH157:H7. ولقد تم في بدائي النواة هذا تعرّف أصغر محرك،

← الأسس. قارن هذا الشكل ببلازميد الكوندرية (المرجع 4، ص. 283 و 289) الذي يتألف من 16 569 شفعاً (زوجاً) من الأسس، يستعمل منها - بسبب التراكب في الترميز (التكود) - أكثر من مئة في المئة. [عن (Note, Biotech News Internal. Vol. 10, no. 3, 5 - 6, P. 12 (2005)). قارن هذا الشكل بالشكل A.1.3.



الشكل 2.8. القسم B. مخطط ترسمي لبلازميد أحد الجراثيم، ويعرف البلازميد بالعامل R R-factor (R من resistance؛ أي مقاومة). إن الجينات المسؤولة عن الاقتران (انظر المرجع 4، ص. 403، انظر أيضاً الفقرة 1.3.9 من هذا الكتاب) وعن التنسخ - التكرار أو التضاعف أو التكاثر - (وتعرف بالرمز RTF) أعطيت اللون الأخضر، وجينات مقاومة المضادات الحيوية r-genes (من resistance؛ أي مقاومة) أعطيت اللون الأحمر. وأعطيت التسلسلات المغروزة اللون الأصفر. إن ناحية RTF (المنوطة بالاقتران والتنسخ) تمكن البلازميد من الانتقال بالاقتران من جرثوم لآخر. إن الجينات (r-genes) تُرمز (تكود) إنزيمات تعطيل عقاقير معينة، وبخاصة المضادات الحيوية. وبالإضافة

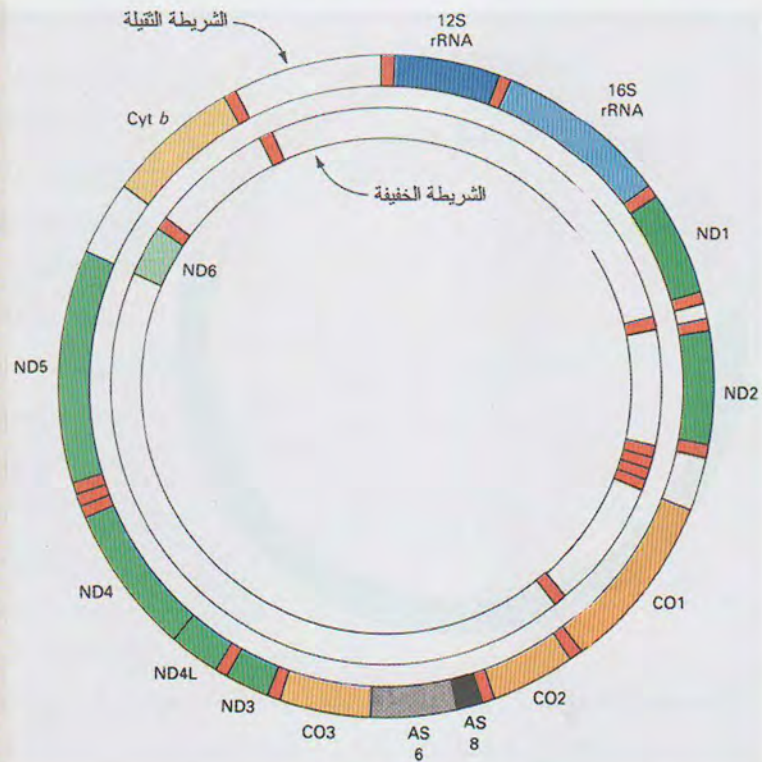
إلى أن الرمز RTF يشير إلى الاقتران والتنسخ، فهو أيضاً اختصار لتعبير "عامل نقل المقاومة" resistance transfer factor. لقد ظهرت هذه المقاومة لكثرة من المضادات الحيوية توثيقاً عام 1955 في خلال وباء زحاري جرثومي المنشأ. وسرعان ما تبين أن ذرية strain من الشَّيْغَلَّة الزَّحَارِيَّة *Shigella dysenteriae* غدت مقاومة على نحو متزامن لكل من الكلورامفينيكول والستربتوميسين والسلفانيلايد والتتراسيكلين. ولقد أصبحت هذه الظاهرة (مقاومة العديد من العقاقير) عامة حالياً، وترتبط بالعامل R (من resistance factor)؛ أو البلازميد الممثل بهذا الشكل لكونه أضخم هذه البلازميدات. ويعزو البعض حالياً مقاومة بعض ذراري الجراثيم إلى أكثر من 30 عقاراً - كما ظهر في أستراليا عام 1990 - إلى الانتقال الأفقي horizontal transmission للجينات، وبخاصة في تجارب الهندسة الجينية (انظر المرجع 4، ص. 401 - 418). كما توجد أيضاً في الخلايا جينات خاصة بمقاومة تعدد العقاقير (يرجع إلى الشكل 11.4 من هذا الكتاب). قارن هذا الشكل (B.2.8) لهذا البلازميد استثنائي الإمكان ببلازميد الإشريكية القولونية في الشكل B.1.3 من هذا الكتاب. [الشكل عن المرجع 2، ص. 828].



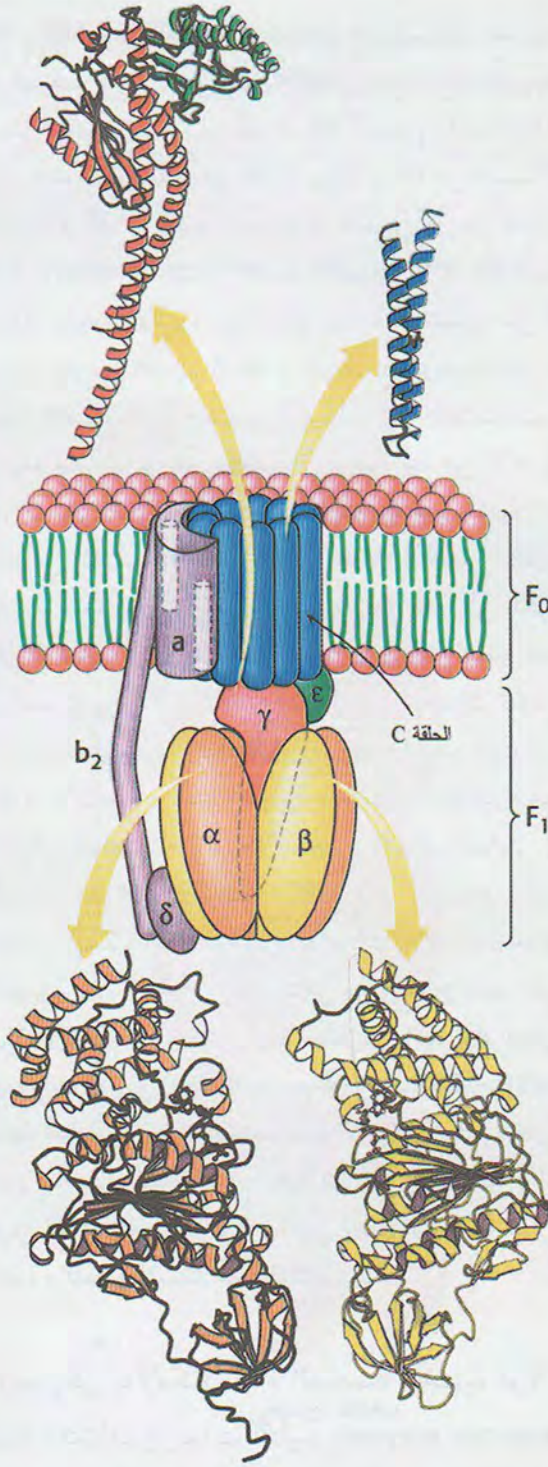


صمته الطبيعة، تستعمله كمولد على المستوى النانوي للطاقة على شكل ثالث فسفات الأدينوزين (ATP) adenosine triphosphate، لتحريك أهدابها هدباً هدباً، ولتحريك الجسم ككل في سيرونة تكامل لحركات الأهداب الفردية. إن هذا المولد (الشكل 4.8)، يشكل مثلاً رائعاً للتقانة النانوية التي ابتكرها التطور الموجه، إن حلمة (حل أو فصم الرابطة بتوسط الماء hydrolysis) كل جزيء من ATP بوساطة فسفاتاز ثالث فسفات الأدينوزين (ATPase)، تؤدي إلى تشكل 16 000 كيلو كالوري، وجذرين من الفسفات اللاعضوية (الفسفات النارية) وأحادي فسفات الأدينوزين (AMP) adenosine monophosphate؛ تفاعل (كالراموز - الكود - الوراثة) عام، تستعمله الأحياء كافة تقريباً في اشتقاق الطاقة التي تبقّيها حية (ما عدا بعض الجراثيم)، التي تشتق الطاقة من أكسدة ثاني هدرجين الكبريت SH<sub>2</sub> وجراثيم أخرى مشابهة.

الشكل 3.8. مخطط ترسمي لخريطة جينوم بلزميد الكوندرية البشرية (لقد عرضنا لهذا البلزميد غير مرة). يبلغ حجم هذا الجينوم - البلزميد 16 569 شفاً (زوجاً) من الأسس. فإمعاناً في الاقتصاد وزيادة الكفاية، فإن البلزميد يستعمل شريطي DNA كليهما، بل أكثر من ذلك يستعمل بعض النكليوتيدات الطرفية مرتين: لنهاية جين ما ولبداية جين أخرى. يرمز التعبير H strand إلى الشريطة الثقيلة (H من heavy؛ أي ثقيل، أو أكثر كثافة)، و L strand إلى الشريطة الخفيفة (L من light؛ أي خفيف، أو أقل كثافة). وترمز (تكوند) الجينات ND (الأخضر) ووحيدات ريدكتاز NADH-Q (التي تسمى أيضاً ديهيدروجيناز NADH، أو ناقل الطاقة المُرّجع (nicotinamide adenine dinucleotide-H)، أو ثنائي نكليوتيد أدينين النيكوتيناميد المُرّجع، كما تعرف أيضاً بالمعقد I. وترمز CO (الأصفر) إلى جينات أكسيداز السيتوكروم، و Cyt b (الأصفر الباهت) إلى المكون b من جين ريدكتاز السيتوكروم، و AS (الأسود) إلى جين سنتاز ATP (الجين المُرّمز - المكود - للإنزيم الذي يركب ثالث فسفات الأدينوزين ATP). وأعطيت الجينات الخاصة بالحموض النووية الريبية الناقلة (tRNAs) المختصة بالكوندریات - وعددها 21 - اللون الأحمر. وأشير إلى الجينات الخاصة بالحموض النووية الريبوزية (rRNAs) المختصة بالكوندریات أيضاً - وعددها ثلاثة - باللون الأزرق. [عن المراجع 2، ص. 1989].







الشكل 4.8. إنزيم سينتاز (تركيب) ATP. توليد الطاقة البيولوجية (التي مكّنت الأحياء من التمرد على الأنثروبوية) على شكل جزيء حامل للطاقة هو ثالث فسفات الأدينوزين (ATP) بوساطة محرك جزيئي دوراني (قارن هذا الشكل بالشكل L.1.2، الذي يمثل المحرك الجزيئي الدوراني للإشريكية القولونية). يتألف هذا الشكل من مخطط ترسمي (المحرك الجزيئي الدوراني نفسه F0 و F1)، ومن جزء تفصيلي علوي مولد بالحاسوب نتج عن تحليل طراز انعراج الأشعة السينية للوحيدة غاما (اليسار العلوي؛ السلسلة الببتيدية الطويلة ذات اللفات الثلاث، الأحمر والأخضر الباهتين)، وإحدى وحيدات الخاتم c الذي يتألف من 10 إلى 14 وحدة (اليمن العلوي، السلسلة الببتيدية الأقصر ذات اللفتين، الأخضر الباهت). ومن جزء تفصيلي آخر سفلي مولد بالحاسوب نتج عن تحليل طراز انعراج الأشعة السينية لإحدى وحيدات ألفا الثلاث (اليسار السفلي، السلسلة الببتيدية عديدة اللفات، الأحمر الرمادي)، وإحدى وحيدات بيتا الثلاث (اليمن السفلي، السلسلة الببتيدية عديدة اللفات، الأصفر الرمادي). وكما هي الحال في الإشريكية القولونية، يتألف المحرك الجزيئي الدوراني نانوي الأبعاد من قسمين F0 ينغرز في غشاء الكوندرية (يُرجع إلى الشكل A.7.2 و B و C) ذي الطبقة ثنائية الليبيد مكارهة الماء (بنية جزيئية عامة، واحدة في جميع البنى الغشائية للخلية، مشتقة، في ما يبدو، من الغشاء الخلوي - البيلزمي - الكرات الوردية والخطوط الخضراء المتقابلة). ويتألف F0 من خاتم c يتراوح عدد وحداته ما بين 10 إلى 14 (الأزرق)، ومن وحدة ببتيدية متفردة a (البنفسجي الداكن) ترتبط بالقسم الخارجي من الخاتم c. إن القسم F0 يحوي قناة دخول البروتونات ( $H^+$ )، ويتوضع في الغشاء

الداخلي للكوندرية (يُرجع إلى الشكل C.7.2). وبدهي إن البروتونات ( $H^+$ ) ذات الطاقة العالية تتولد في سلسلة إنزيمات السيتوكروم داخل الكوندرية نتيجة قرن تفاعلات أكسدة (حرق) الغُذيات (وبخاصة السكاكر) في حلقة "كربس" krebs، قرنه إذاً بتفاعلات الفسفرة (تحول أحادي وثاني فسفات الأدينوزين - AMP و ADP على التعاقب - إلى ATP بربط الأورتوفسفات - الفسفات اللاعضوية - والبيروفوسفات - الفسفات النارية - بالمركبين





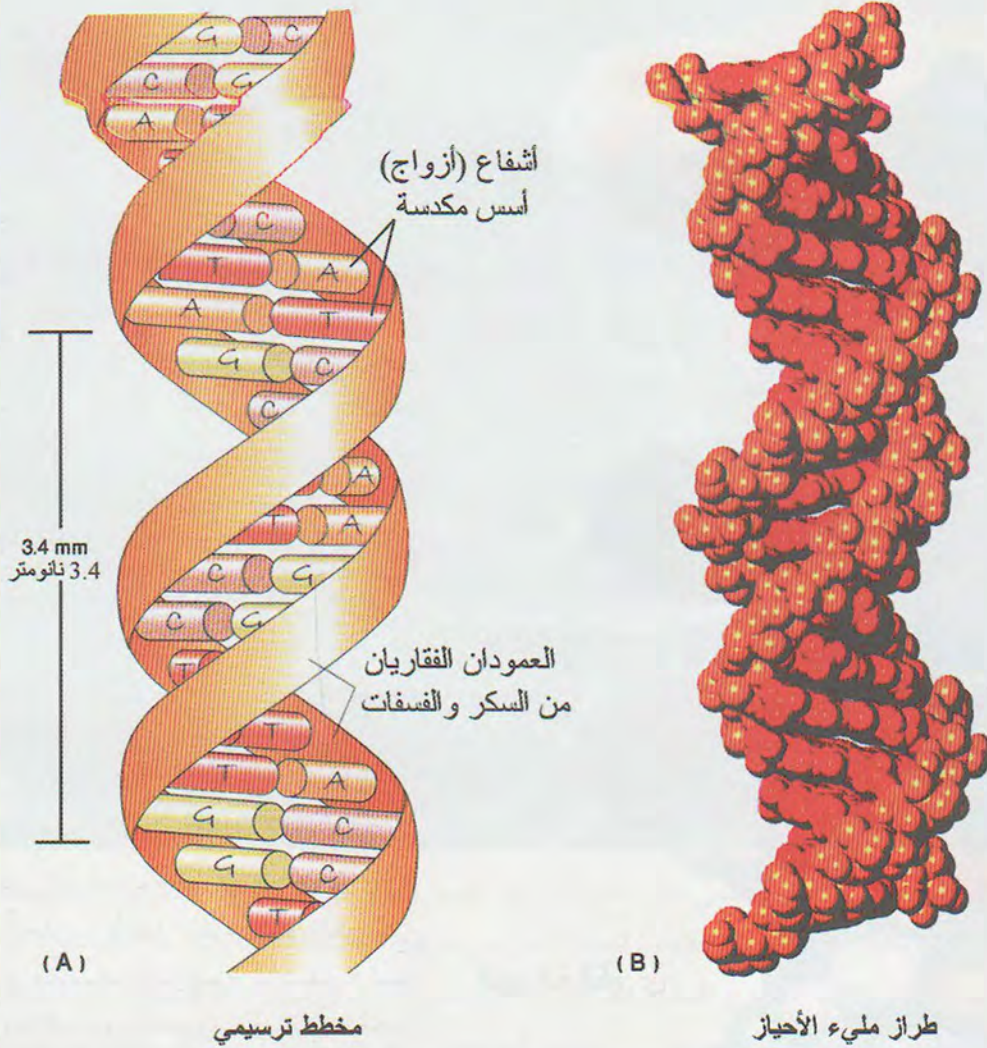
← AMP و ADP على التعاقب). إن عمل قناة البروتونات منوط بكل من الوحدة a والخاتم c كليهما معاً. أمّا القسم F1، فيتوضع بارزاً داخل أمهة matrix (جوف) الكوندرية، ويأخذ شكل كرة جزيئية ناتئة على سطح (سطح الغشاء الداخلي للكوندرية)؛ يبلغ قطرها 85 أنغستروم ( $10 \times 5.8 \times 10^{-8}$  متر). وتحتوي هذه الكرة القسم المُحَفَّز لسينتاز ATP (مقابل قناة البروتونات في F0). ويتألف F1 من خمسة أنماط من سلاسل عديدة الببتيد؛ يبلغ مجموعها تسع سلاسل: 3 ألفا و 3 بيتا وسلسلة واحدة من كل من غاما ودلتا وابسيلون. إن السلاسل الببتيدية ألفا وبيتا سداسية القسم hexamere تشكل القسم الأكبر من F1. أمّا السلسلتان غاما وابسيلون فتشكلان الجذع المركزي للكرة الجزيئية. وتجدر الإشارة إلى أن الوحدة غاما تشتمل على لفة حلزونية مكتنزة الالتفاف واضحة الطول، لذا فهي تبرز في مركز سداسي القسم 3 ألفا و 3 بيتا. إن الوحدة غاما تكسر - بهذا البروز - التناظر في سداسي القسم 3 ألفا و 3 بيتا، فتصبح كل وحدة من وحدات بيتا الثلاث متميزة ومتمفردة في علاقتها الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية بالوحدة غاما، ومن ثم تختلف كل وحدة بيتا عن الأخرى في ما يتعلق بتأثيرها بالأوجه الفراغية المختلفة للوحدة غاما. إن تميز (تباين) الوحدات الثلاث بيتا عن بعضها البعض أساسي لآلية تركيب ATP. لاحظ كيف أن الوحدة a تمتد من القسم F0 (المغروز في الغشاء الداخلي مكاره الماء للكوندرية) إلى القسم F1 على شكل عتلة (b2)، ترتبط بالوحدة دلتا. إن دخول البروتونات ( $H^+$ ) إلى الكرة الجزيئية F1 عبر قناة دخول البروتونات (F0) (يُرجع إلى الشكل A.7.2)، تُدَوَّرُ بطاقتها F1 عن طريق نقل الطاقة الحركية من F0 إلى F1 بمساعدة عتلة الوصل b2 التي تنسق أيضاً الحركة بين F0 و F1. وبدهي أن يكون هنالك تماثل جوهري بين المحرك الجزيئي الدوراني للكوندرية، وبين هذا المحرك في الإشريكية القولونية (من بدائيات النوى)، لأن الكوندرية كانت تعيش حياة مستقلة كبدائية نواة قبل أن يغزو الأكسجين السام الأرض. فتعايشت الكوندرية مع حقيقيات النواة - في البدء مع وحدات الخلية حقيقية النواة كي تخلصها من شر الأكسجين. فتحول التعايش إلى تلازم لا يمكن لأحدهما أن يعيش مستقلاً عن الآخر (انظر المرجع 4، ص 283 - 290). [عن المرجع 13، ص. 509]. انظر أيضاً، من أجل تفاصيل أوفى تتعلق بتفاعلات الفسفرة التأكسدية (قرن تفاعلات الأكسدة - حرق الغُدَيَات - بتفاعلات الفسفرة - تركيب ATP)، المرجع 13 نفسه، ص. 491 - 526. ونأمل من القارئ العذر عن إطالة الشرح لهذا الشكل، ذلك أن توليد الطاقة حاسم للحياة، ربما أكثر من النمو والاستقلاب والتكاثر والطفرة، لأن بلورات الصلصال؛ أي السيليكات؛ تنصف بهذه السيوررات الأربع (انظر المرجع 4، ص. 205 - 219). فلولا مقدرة الأحياء على توليد الطاقة - وهي طاقة كيميائية أساساً - لما استطاعت هذه الأحياء أن تتمرد على الأنثروبوية - التوزع السيئ للمادة - وكذلك على الشوش - التوزع السيئ للطاقة (انظر أيضاً من أجل الأنثروبوية والشوش المرجع 4، ص. 80 - 85). إن تمرد الأحياء على ظاهرتي الأنثروبوية والشوش - اللتين تحكمان حكماً صارماً استبدادياً العالم اللاحي - هو الذي جعلها قادرة على الانتظام والنمو والاستقلاب والتكاثر والطفرة.

ولم يكن بالإمكان قيام الهندسة الجينية لولا تحقق أمرين اثنين: أولهما صلابة جزيء DNA، وثانيهما اكتشاف إنزيمات التقييد restriction enzymes، موضوعان كنا قد عرضنا لهما في الفصل الثالث من هذا الكتاب. فجزيء DNA يُعتبر أصلب جزيء بيولوجي عرفته الطبيعة، وأنشأه التطور الموجه (انظر المرجع 4، ص. 259 - 270، وص. 352 - 374). وترجع هذه الصلابة، كما سنرى بعد قليل، إلى وجود ثلاث روابط هيدروجينية بين أساسي الغوانين والسيتوزين، ورابطتين هيدروجينيتين بين أساسي الأدينين وال тимين (انظر المرجع 4، ص. 201 - 204، وص. 212 - 213). وتعمل هذه الروابط كعوارض (درجات) السلم، تمسك القائمتين اللتين تتشكلان من تتابع الريبوز المنزوع الأكسجين وجذر





الفسفات ( $PO_4^{3-}$ ) ببعضهما البعض. وتربط الريبوز منزوع الأكسجين بالفسفات رابطة قوية، هي رابطة ثنائية الإستر الفسفاتية phosphodiester (الشكل 5.8). كما ترجع هذه الصلابة أيضاً إلى الشكل الحلزوني للجزيء. فكل شريطة تلتف حلزونياً على الشريطة الأخرى كل عشرة نكليوتيدات؛ أي كل 3.4 نانومتر. وتشهد على متانة الالتفاف الحلزوني، وعلى جماله أيضاً، الأعمدة الحلزونية التي نحتها المعمار يون الفنانون، حيث كانت مجدولة، وليست أسطوانية، زين بها الإنسان معابده وأبنيته الرئيسة كدليل على فخامتها وعظمتها (الشكل 6.8).



الشكل 5.8. القسم A. مخطط ترسمي لجزء من حلزون DNA المزدوج (حلزون واتسون - كريك). إذا ما تم فك الالتفاف الحلزوني بلف الحلزون في الاتجاه المعاكس (وهذا ما تقوم به إنزيم الهليكاز helicase عندما يتم انتساخ جين ما إلى RNA)، فإن شدة جزيء DNA (لأن كل صبغي مهما كبر أو صغر يتألف بكامله من جزيء واحد فقط من DNA، يُرجع إلى الشكل 9.6) تتحول إلى سُلم؛ تتألف كل قائمة من قائمتيه (الشريطة في الشكل) من تعاقب جزيء الريبوز منزوع الأكسجين وزمرة الفسفات. وتكون عوارضه (درجاته) المتوازية والمتساوية على نوعين من ←



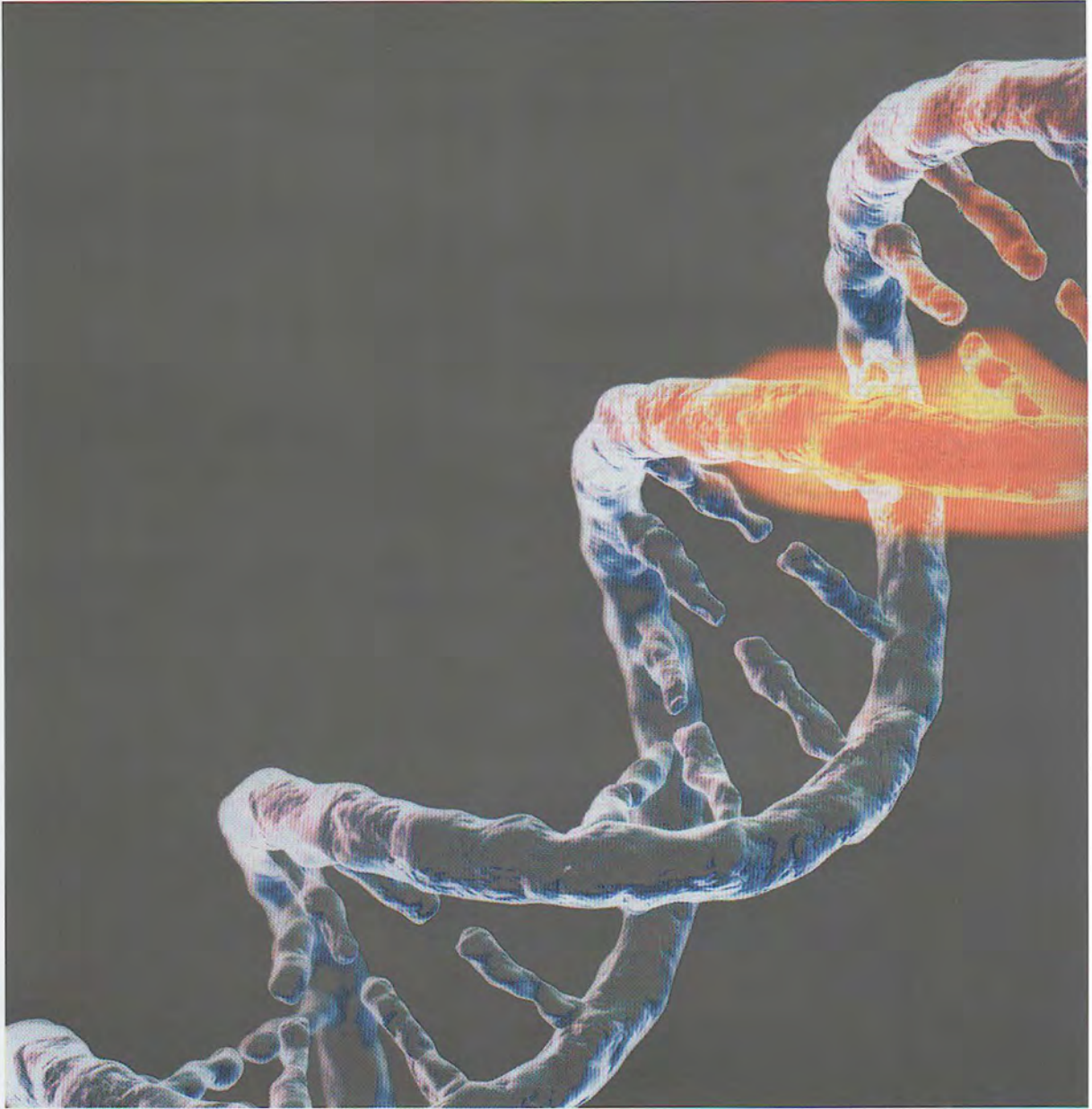


← المتانة: نوع يتألف من تشافع أساس الأدينين (A) مع أساس التيمين (T) برابطتين هيدروجينيتين، والآخر من تشافع أساس السيتوزين (C) مع أساس الغوانين (G) بثلاث روابط هيدروجينية. لاحظ أن طول اللفة الكاملة يبلغ 3,4 نانومتر (34 انغستروماً)، وتتألف من عشرة أشفاح من الأسس. كما أن اتجاه الشريطة الواحدة (في ما يتعلق بارتباط السكر بالفسفات) يكون معكوساً بالنسبة للشريطة الثانية. وهذه هي ظاهرة تضاد التوازي antiparall. فإذا كان ارتباط زمري الفسفات بالريبوز المنزوع الأكسجين في إحدى الشريطتين يحدث في الكربونين 5' (خمسة رئيسة) و 3' (ثلاثة رئيسة)؛ أي  $\bar{C}5 \bar{C}3$ ، فإن هذا الارتباط يحدث في الشريطة الثانية؛ وفقاً لمبدأ التتامة العام لـ "نيلز بور" Niels Bohr (1885 - 1962)، في الكربون 3' و 5'؛ أي  $\bar{C}3 \bar{C}5$ ، فإحدى الشريطتين تتم الأخرى، أو متممة لها (انظر الشكل التالي B.5.8). [عن المرجع 3، ص. 54].



الشكل 5.8 القسم B. طراز مليء الأحياء مولد بالحاسوب نتج عن تحليل طراز انعراج الأشعة السينية للـ DNA. تمثل كل كرة من الكرات ذرة من ذرات النكليوتيدات (الريبوز المنزوع الأكسجين والفسفات - أو ما يعرف تقليدياً بالعمود الفقري للجزيء - والأسس الأربعة - الأدينين A، والغوانين G والسيتوزين C واليمين T). لقد تمّ تمثيل هذا الطراز في الشكل لتأكيد الفروق في عمق وحجم كل من الميزابتين الكبرى والصغرى. لقد أظهرت شريطتا الحلزون المزدوج (أي تعاقب السكر والفسفات) بالأزرق والأحمر. وأظهرت كداسات الأسس (تقليدياً السلاسل الجانبية) بالأخضر الشاحب والوردي الباهت. ولولا تمثيل الحلزون لإظهار الفروق بين الميزابتين الكبرى والصغرى بوضوح تأكيداً، لبدا الحلزون المزدوج كعمود معماري مجدول (منحوت حلزونياً). [عن المرجع 2، ص. 789].





الشكل 5.8. القسم C. مخطط ترسمي غير عادي (قد يبدو كصورة بالمجهر الإلكتروني التفريسي - الماسح) مولد بالحاسوب نتج عن تحليل طراز انعراج الأشعة السينية لجزء من جزيء (ليف) DNA. وكما هو معلوم - وكما ذكرنا غير مرة - يشبه حلزون DNA المزدوج السلم، تنشأ قائمته من تسلسل الريبوز المنزوع الأكسجين وزمرة الفسفات. إذ تشكل - في القائمة الواحدة - بين الجزيئين - كمكوثر (بوليمر) - الرابطة ثنائية الإستر الفسفاتية بين الكربون 5` (خمسة رئيسة) للريبوز المرجع وزمرة الفسفات  $PO_4^{3-}$ ، وبين الكربون 3` (ثلاثة رئيسة) للريبوز المنزوع الأكسجين إذا كنا نقرأ نزلًا downstream (اصطلاحاً من اليسار إلى اليمين؛ أي  $5' \Rightarrow 3'$ )، وضُعداً upstream إذا كنا نقرأ في الاتجاه المعاكس (اصطلاحاً من اليمين إلى اليسار؛ أي  $5' \leftarrow 3'$ ). وتشكل عوارض (درجات) السلم من تشافع أساس الأدينين (من البورين) مع أساس التيمين (من البيرييميدين)، وتشكل - بغية الدعم والصلابة - رابطتين هيدروجينيتين. ومن تشافع أساس الغوانين (من البورين) مع أساس السيتوزين (من البيرييميدين)، وتشكل - بغية الدعم ←

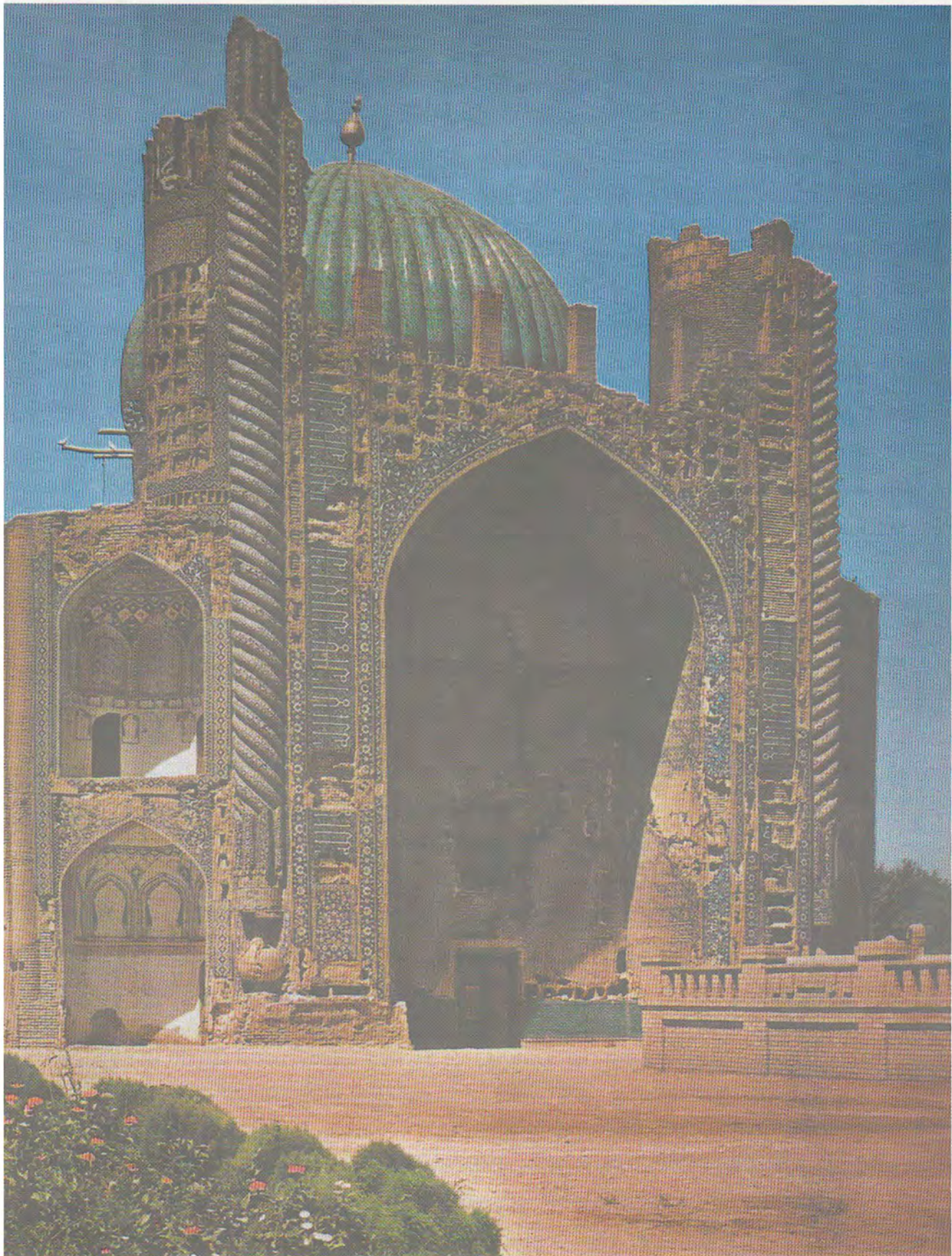




← والصلابة أيضاً - ثلاث روابط هيدروجينية. إن جزيء DNA هو - بفضل بنيته الحلزونية المزدوجة - أصلب جزيء بيولوجي عرفته الطبيعة، وشكله التطور الجزيئي الموجه ذو المعنى. وكانت صلابته الركن الأول في قيام الهندسة الجينية (الركن الثاني هو إنزيمات التقيد). انظر فقرات وأشكال الفصل الأول. [عن Rennie, J. Sci. Am. 288 (4), 48 (2003) -51]. لقد تُرجم نص هذه المقابلة التي أجراها رئيس تحرير مجلة *Scientific American* "جون ريني" John Rennie مع "جيمس واتسون" James Watson أحد مكتشفي بنية حلزون DNA المزدوج مع "فرانسيس كريك" Francis H. C. Crick، و "روزاليند فرانكلين" Rosalind Franklin، و "موريس ويلكنز" Maurice Wilkins (استبعدت - كما هو معلوم - الآنسة فرانكلين من الفوز بجائزة نوبل، ومنحت الجائزة للثلاثة الباقين. لقد أجريت المقابلة في النصف الثاني من شهر نيسان (إبريل) عام 2003 بمناسبة اليوبيل الذهبي (مرور 50 عاماً على نشر مجلة *Nature* مقالة "واتسون" و "كريك" المؤلفة من قرابة 950 كلمة وشكل واحد فقط، حيث أعلنّا اكتشافهما بنية DNA كمادة لتوريث الصفات (النمط الجيني genotype الذي يرمز النمط الشكلي phenotype؛ أي البروتينات). أمّا كلمة جين gene، وتعبيراً النمط الجيني genotype، والنمط الشكلي phenotype، فلقد وُضعت من قبل "يوهانسن" W. Johannsen في أواسط العقد الثاني من القرن الماضي (القرن العشرين). لقد تُرجم إذاً نص هذه المقابلة إلى العربية، ونُشر في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 19، العددان 6/7، يونيو / يوليو، ص 12 - 15 (2003). انظر، من أجل الوقوف على دور الآنسة روزاليند فرانكلين في اكتشاف بنية DNA، المرجع: Hamer. D. H. Sci. Am. 287 (6), 96 - 97 (2002).

الشكل 6.8. صورة لواجهة مسجد مدينة "بلخ" في أفغانستان، الذي بُني عام 1460، وتمّ تزيين الواجهة بعمودين حلزونيين من الحجر. لاحظ مدى المهارة المعمارية في صنع الحلزونين خاصة، وواجهة المسجد عامة. وتُعدّ هذه الواجهة مثالاً على دقة وجمال الفن الإسلامي المعماري. إن الحلزون هنا يماثل جزيء DNA من الشكل A (يُرجع إلى الشكل 14.8 القسمان B و C)، إذ إن لفات الحلزون (النكليوتيدات) مضغوطة على بعضها بعضاً. [عن Nathan, F. "Islam", U. Scerrato, Publisher, Paris, (1977) P. 107].

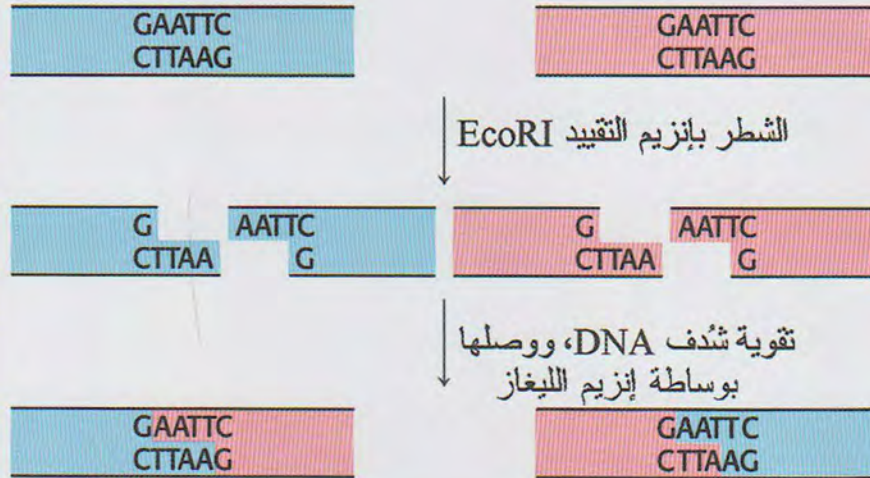








أما إنزيمات التقييد، فهي أدوات القطع، تحلله الروابط ثنائية الإستر الفسفورية في العمود الفقري لتسلسل DNA (أي في قائمتي الحلزون المزدوج)، في موقع يتعرفه الإنزيم، ويُعرف بموقع التقييد restriction site. ويتألف موقع التقييد من عدد شفعي (زوجي) من النكليوتيدات، غالباً ما يكون أربعة أو ستة (الشكل 7.8)، ونادراً ما يكون ثمانية (أي إن هذا المقر يصادف احتمالاً على التعاقب إما كل 4؛ أي 256، أو 4؛ أي 096؛ أو 8؛ أي 65 536 نكليوتيد) (انظر المرجع 4، الجدول 2.9، ص. 360). ولقد تم اكتشاف إنزيمات التقييد في الجراثيم - بدائيات النوى - في أواخر ستينيات القرن الماضي (أي بعد مضي قرابة 15 عاماً على اكتشاف حلزون DNA المزدوج، وقبل خمس سنوات تقريباً على اكتشاف تقانة DNA المأشوب)، من قبل "ورنر آربر" Werner Arber، و"هاميلتون سميث" Hamilton Smith. ويمكن القول عموماً إن هذه الإنزيمات، تصون الجرثوم من استيلاء الفيروس عليه، بتقييدها DNA الخاص بالفيروس الغازي، دون أن تؤذي DNA الخاص بها بآلية بارعة، يضيق المجال عن ذكرها (انظر المرجع 13، ص. 245 - 252). إن إنزيمات التقييد، تعمل إذاً كجهاز دفاعي ضد الفيروسات الغازية (ضد DNA أو RNA الغريب)، كالبلميدات التي تصون الجرثوم من فعل المضادات الحيوية، وتأثير المركبات الطبيعية.



الشكل 7.8. القسم A. مخطط ترسمي لوصل شذفتين من جزيء DNA شُطرتا بأحد إنزيمات التقييد الشائعة كالإنزيم EcoRI (E من الإشريكية - *Escherichia* اسم جنس الجرثوم - و *co* من القولونية *coli*، و R يرمز إلى ذرية الجرثوم، و ا يرمز إلى النمط) (يُرجع، من أجل إنزيمات التقييد، إلى الفقرة 3.2.1)، لوصلهما إذاً بطريقة النهاية اللزجة (المؤلفة أو المدببة، غير المثلومة). إن موقع التقييد لهذا الإنزيم يتألف من ستة نكليوتيدات، هي GAATTC في إحدى الشريطين، والتسلسل المتمم؛ أي CTTAAG في الشريطة الأخرى. ويقع موقع الشطر بين الغوانين الأول والأدينين الثاني في الشريطة الأولى، وفي التسلسل المتمم في الشريطة الثانية. فإذا ما تم شطر الشدفتين (الأزرق والأحمر) بالإنزيم نفسه، وربطتا بواسطة إنزيم آخر هو الليغاز *ligase*، فإننا نحصل على شذفتين مأشوبتين (خليطتين). وهذا هو أساس الهندسة الجينية والمعالجة الجينية. [عن المرجع 13، ص. 152]. انظر، من أجل الإنشاء الصناعي لنهائيتين لزجتين، الشكل التالي (B.7.8).





T4 الليغاز

رابط عُشاري القسيم

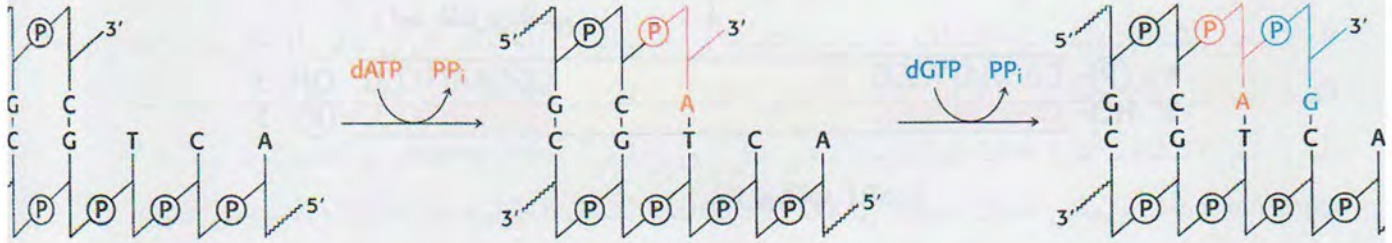
EcoRI إنزيم التقيد

ويتم في الهندسة الجينية (أو في المعالجة الجينية) الحصول على الجين الذي سيقُل، وذلك بشرط نهايتي تسلسله بأحد إنزيمات التقييد، الذي غالباً ما يتألف مقر تقييده من ستة نكليوتيدات. كما يشطر التسلسل الذي سيتوضع فيه الجين العتيد في الحامل، الذي سينقل إليه، بالإنزيم نفسه بغية الحفاظ على التتامية. ثم تُلحم نهايتا الوصل بتشكيل رابطتين ثنائيي الإستر الفسفاتية بوساطة إنزيم آخر، هو الليغاز ligase. وتجدر الإشارة إلى أنه يكون لموقع التقييد ما يتممه في الشريطة الثانية لجزيء DNA مزدوج الشريطة. لذا، فإن نقطة القطع أو الحلمة غالباً ما تكون في الشريطة الأولى (ذات المعنى؛ أي المرمّزة - المكوّدة) بارزة الاتجاه نزلاً downstream؛  $3' \Rightarrow 5'$  بثلاثة نكليوتيدات بالنسبة للشريطة الثانية المتممة (عديمة المعنى؛ أي غير المرمّزة - المكوّدة)، التي تبرز هي الأخرى بالعدد نفسه من النكليوتيدات، إنما في الاتجاه المعاكس، أو بالاتجاه صُعداً upstream، أي  $3' \leftarrow 5'$ ، بسبب تضاد التوازي antiparallel (الشكل 8.8). [من المعلوم أن كل شريطة strand من شريطتي DNA، تتمم الشريطة الأخرى الموازية، إنما بالاتجاه المعاكس، ومن هنا أتى تضاد التوازي. فأحدي الشريطتين





تُقرأ، في ما يتعلق بارتباط الريبوز المنزوع الأكسجين، بالاتجاه نُزلاً؛ أي من 5' (تُقرأ 5' رئيسة وليس 5' فتحة) باتجاه 3' (تُقرأ 3' رئيسة وليس 3' فتحة)؛ أي من الكربون الخامس (5) للريبوز المنزوع الأكسجين، إلى الكربون الثالث (3') لهذا السكر. أو تُقرأ صُعداً من 3' (الكربون الثالث للسكر)، باتجاه 5' (الكربون الخامس للريبوز المنزوع الأكسجين).

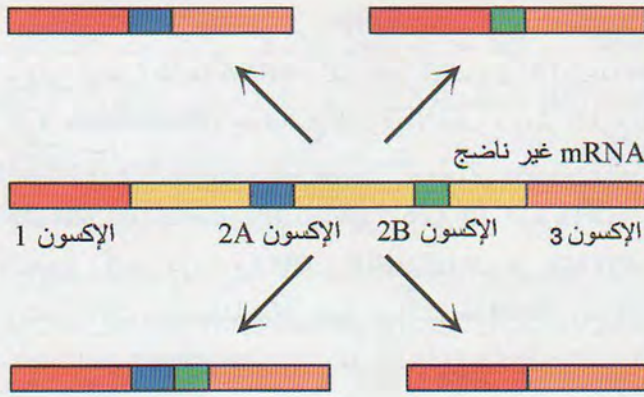


الشكل 8.8. مخطط ترسيمي لتفاعل إنشاء تضاد التوازي بواسطة تكوثر عديدات النكليوتيد في جزيء DNA؛ تفاعل يحفزّه إنزيم بوليميراز DNA. وتشتق الطاقة اللازمة لربط كل من الفسفات والأساس العضوي الآزوتي (A أو T أو C أو G) بالريبوز المنزوع الأكسجين من ثالث فسفات الأدينوزين منزوعة الأكسجين (dATP) في حالة نكليوتيد الأدينين (الأحمر)، ومن ثالث فسفات الغوانين منزوعة الأكسجين (dGTP) في حالة نكليوتيد الغوانين (الأزرق). لاحظ كيف أن الشريطة السفلية (في الشكل) تعمل (بسبب التتامية) كدالة template لبناء الشريطة الأخرى (العلوية في الشكل). [عن المرجع 13، ص. 127].

## 8.1.2. تعريف الجين والجينوم البشري والبروتيوم الناتج عنهما

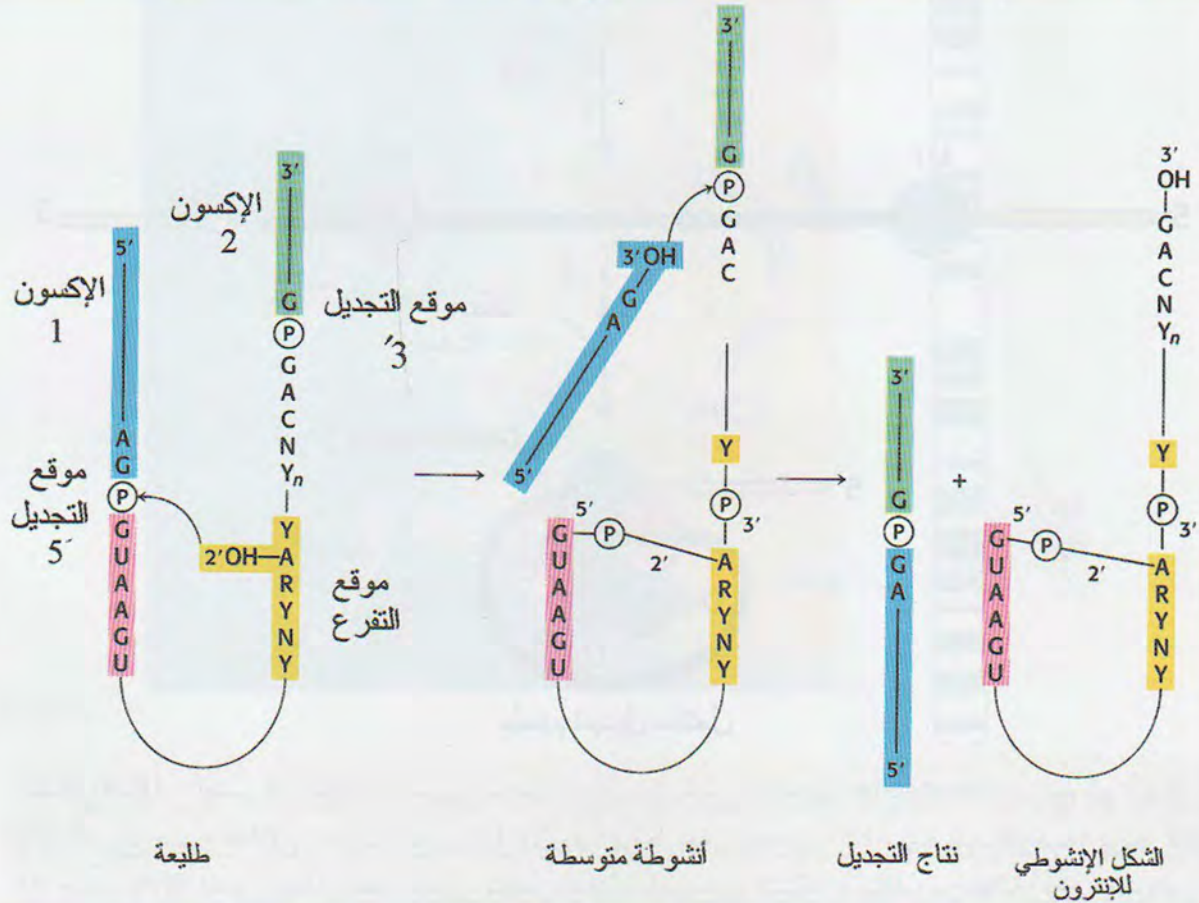
مع أن مجموع جينات الفرد البشري المرْمُزة (المكودة) للبروتين، وعددها 23 ألف جين تقريباً، شكلت لفترة خلت، ما يعرف بالجينوم البشري، فإن هذا التعبير يشمل حالياً كامل صبغيات الإنسان، بما في ذلك DNA والبروتينات المرتبطة به. ويشكل البروتيوم البشري بروتينات الإنسان، التي تنشأ عن الجينوم، وتتراوح أنواعها ما بين 200 و 300 بروتين. وجينوم الفرد لا علاقة له بدرجة تطوره؛ لا من حيث البنية ولا من حيث الوظيفة. فمثلاً، يتألف جينوم الدودة الخيطية المدورة *Caenorhabditis elegans* (دودة شفيفة الجسم، تعيش في التربة، ويبلغ طولها ما يقرب من 1 ميلي متر، وتمثل الكائن الحي الوحيد، الذي عُرف مصير كل خلية من خلاياه، البالغ عددها 959 خلية فقط، يُرجع إلى الشكل 2.1.2 (B.P.))، في ما يتعلق بعدد الجينات، أكثر بقليل من 19 ألف جين. في حين أن جينوم ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster* (يُرجع إلى الشكل 2.1.2 (A.P.)) - التي يزيد عدد خلايا جسمها على مئة مليون خلية - يتألف مما يقرب من 13 ألف جين فقط. وأن جينوم الإنسان - في ما يتعلق بعدد الجينات - لا يزيد على 24 ألف جين، مع العلم أن جسمه، يتألف من مئة ألف مليار ( $10^{14}$ ) خلية، وأن دماغه يتألف من عشرة آلاف مليار خلية. أمّا بروتينوم الفرد؛ أي عدد بروتيناته النوعية؛ فيزيد كثيراً على عدد جيناته، ذلك أن كل جين، يرمّز (يكوّد) عدة بروتينات نوعية مختلفة (الشكلان 9.8 و 10.8) وإن المقولة الذائعة الصيت، التي وضعت في ستينات القرن الماضي، والتي تنص: جين واحد، بروتين واحد، أصبحت لاغية كلياً.





الشكل 9.8 مخطط ترسمي لمثال من أنماط التجديل التناوبي alternative splicing (يُرجع إلى الشكل A.6.1 وB). تُجَدَّل أحياناً نسخة من طليعة الحمض النووي الريبي الرسيل mRNA (الرسيل غير الناضج)، بطرائق مختلفة، وبخاصة في الكائنات الحية العليا. إن طليعة mRNA تتألف ، في هذا الشكل، من أربعة إكسونات: الإكسون 1 و 2 و A و B و 3 (لقد اعترض الإكسون 2 تسلسل إنتروني). يمكن لهذا الرسيل الطليعي أن يشكل أربعة أنواع من mRNA

الناضج: نوعان في أعلى الشكل، وآخران في أسفل الشكل، أمر يتوقف على طريقة إزالة (تجديل) الإنترونات الثلاثة (الأصفر)، وبخاصة الإنترون الثاني. وتوجد، كما عرضنا في الشكل A.6.1 وB، أنماط تجديلية أكثر تعقيداً. إن الرسل الأربعة في هذا الشكل تنضج وهي في النواة (وضع قلنسوة 7 - ميثيل الغوانيلات في النهاية 5' - التقلنس - وإضافة ذيل عديد الأدينيل في النهاية 3' - التذييل)، ثم تمر عبر المَسِّم النووي (انظر، من أجل المَسِّم النووي؛ البنية المذهلة في دقتها وإحكامها وتآزر مكوناتها لأداء وظيفة غاية في الكفاية، الشكل 17.8)، إلى السيتوبلازما لترجم إلى أربعة بروتينات مختلفة. [عن المرجع 13، ص. 803].

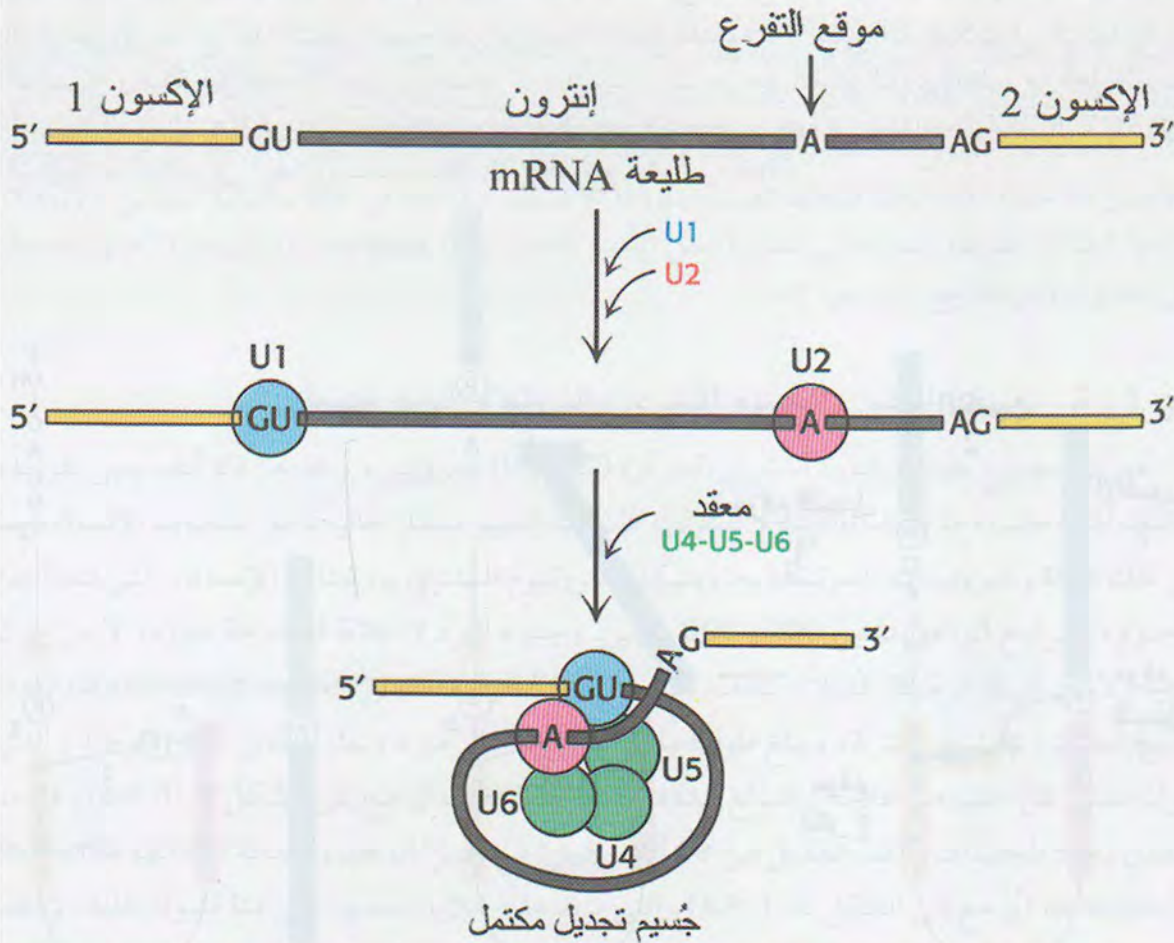


الشكل 10.8. القسم A. مخطط ترسمي لآلية التجديل التي تستعمل في تجديل (تحويل طليعة mRNA بعد ←





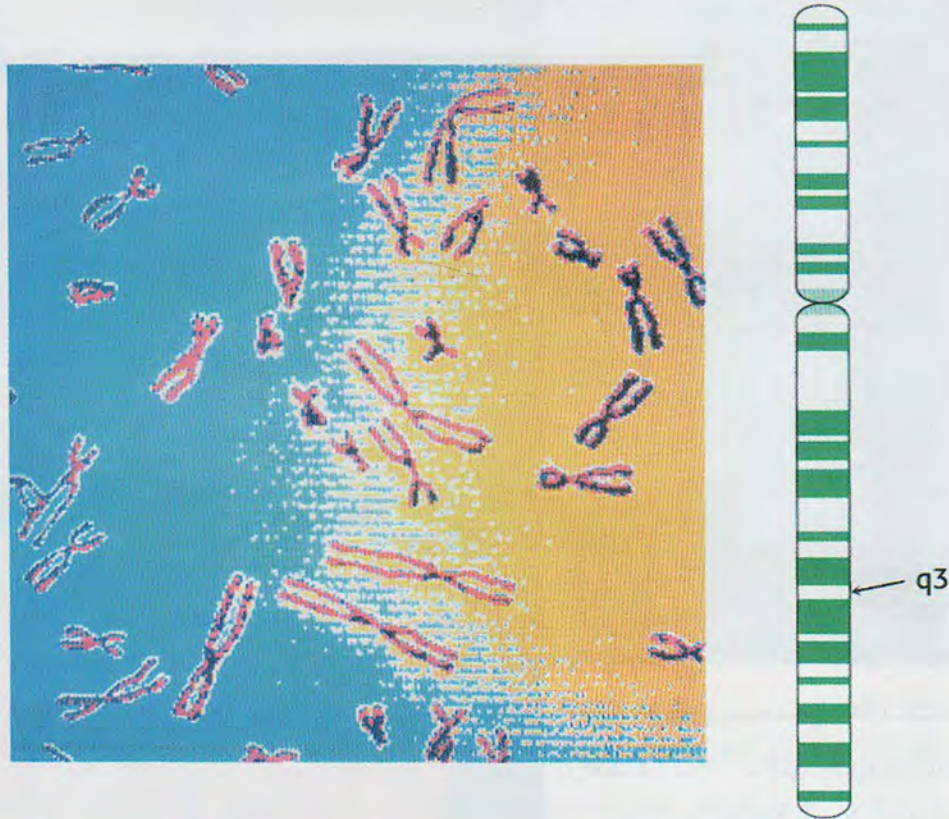
← سيرورتي التقلنس والتذييل إلى mRNA ناضج؛ أي يستطيع المرور عبر المسم النووي ليترجم في السيتوبلازما إلى بروتين نوعي) طليعة mRNA. لقد أظهر الإكسون 5' (صُعداً upstream، حرفياً ضد التيار) بالأزرق، والإكسون 3' (نُزلاً downstream، حرفياً مع التيار) بالأخضر، ومقر التفرع بالأصفر. يرمز الحرف Y لنكليوتيد البورين (الأدينين أو الغوانين)، و R لنكليوتيد البيريميدين (السيٓتوزين والثيمين واليوراسيل)، و N إلى أي من النكليوتيدات الخمس متبدلة الموضع. تتم مهاجمة موقع التجديل 5' من قبل الزمرة OH-2` لشمالة أدينوزين موقع التفرع. كما تتم مهاجمة مقر التجديل 3' من قبل الزمرة OH-3` المتشكلة للتو في نهاية الإكسون 1 ذي الاتجاه صعداً. يتم عندئذ وصل الإكسونين، ويتحرر الإنترون محققاً شكل خيط ذي أنشودة lariat. ومع أن الإنترون غالباً ما يتدرك في الكائنات الحية الدنيا كي لإعادة الدورة recycling، فإنه يعمل أحياناً في الكائنات الحية العليا في تنظيم التعبير الجيني كجزء من واسمات ما بعد الجينات. ونحث القارئ مجدداً على الرجوع إلى الشكل A.6.1 و B للوقوف على آلية التجديل التناوبي، وبخاصة بنية جُسيم التجديل spliceosome. انظر أيضاً الشكل التالي (B.10.8). [عن المرجع 13، ص. 801].



الشكل 10.8. القسم B. مخطط ترسمي لمجموعة جزيئات جُسيم التجديل spliceosome (يرجع إلى الشكل B.6.1). إن جزيء RNA ذا الطول القصير U1 (الأزرق) يرتبط بمقر التجديل 5' (خمسة رئيسة)، بينما يرتبط U2 (الأحمر؛ RNA قصير أيضاً) بنقطة التفرع. ينضم عندئذ معقد مسبق التشكل، يتألف من ثلاثة أنواع قصيرة من RNA، هي: U4 و U5 و U6 إلى التجمع الجزيئي، فيكتمل عندئذ تكون جسيم التجديل. ادرس هذا الشكل دراسة مقارنة بالشكل B.6.1. [عن المرجع 13، ص. 802].



والجين هو تسلسل محدد من نكليوتيدات DNA، ويرتبط جزيء DNA كحمض بروتينات ذات تفاعل قلوي، وكتل جزيئية نسبية (Mr) relative molecular mass منخفضة نسبياً - قرابة 17 كيلو دالتون - ليشكل الكروماتين خارج طور انقسام الخلية، والصبغيات في أثناء انقسام الخلية. وهذه البروتينات هي الهستونات histones، وعددها خمسة، يرمز لها بالأحرف: H1 و H2A و H2B و H3 و H4 (من histone). وكمعرفة شائعة، تحوي كل خلية ذات نواة (ما عدا الكريات الحمر الناضجة، التي هي عديمة النوى)، 46 صبغياً، 44 منها صبغيات جسدية autosomes، وصبغيان جنسيان sex chromosomes، هما الصبغي X والصبغي Y. وهذه هي الصيغة الضعفانية diploid (الشكل 11.8). ونرث من الأم بطبيعة الحال نصف عدد الصبغيات الجسدية، وصبغياً جنسياً واحداً، هو دائماً الصبغي X. وهذه هي الصيغة الصبغية الفردانية haploid. بينما نرث من الأب مجموعة فردانية مثيلة (أي لكل صبغي من الأم، صبغي يماثله تماماً من الأب) من الصبغيات الجسدية، وصبغياً جنسياً، هو X في حال الجنين الأنثى، و Y في حال الجنين الذكر. وتصبح الصيغة الصبغية للأنثى  $XX + 44$ ، وللذكر  $YX + 44$ .



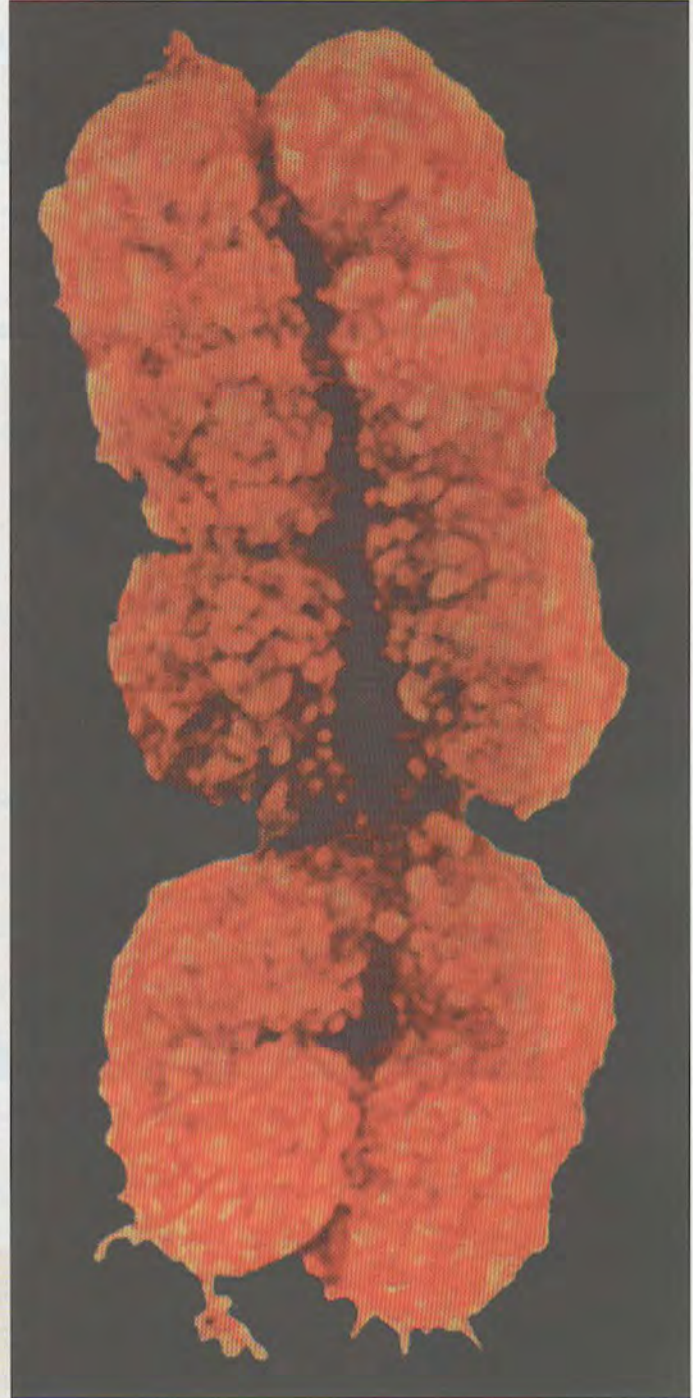
الشكل 11.8. صورة للمجموعة الضعفانية لصبغيات (جينوم) الإنسان (اليسار)، وعددها 46 صبغياً (لا تظهر كلها في الصورة)، اثنان منها جنسيان (الصبغيان X و Y)، و 44 صبغياً جسدياً (قارن هذا الشكل بالشكل A.1.1 و B.1.1، وبالشكل A.2.3). لقد تمّ تلوين الصبغيات بتقنية تتيح تعرف منطقة معينة من صبغي ما. أما على اليمين، فإن الصبغي رقم 7 خطط ترسيمياً، وأشار فيه بسهم إلى العصابة ذات الرقم q31.2. ويمثل الحرف q الذراع السفلي الطويل للصبغي بالنسبة إلى القسم المركزي centromere؛ الاختناق الذي يتألف من كروماتين غيري - ←





← يُرجع إلى شرح الشكل A.4.3 للوقوف على خصائص نوعي الكروماتين الغيري والحقيقي. ويقابل الذراع q الذراع p العلوي القصير في الشكل. أمّا الرقمان 31 و 2، فيشيران إلى البعد الفيزيائي للعصابة 2.31 عن بداية الصبغي مقدراً هذا البعد بالسنتي مورغان centimorgan؛ نظام لتقسيم مناطق الصبغي تسهياً لدراسة هذه المناطق، وضعه "توماس هنت مورغان" (1866 - 1945) Thomas Hunt Morgan، رجل ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster*. إن جيناً يقع في هذه العصابة (q31.2) إذا ما طُفر في الإنسان، فيسبب له مرض التليف الكيسي cystic fibrosis (يُرجع إلى الفقرة 4.4 وإلى الشكل A.12.4). [عن المرجع 13، ص. 3].

لقد اشتق الصبغيان X و Y، في ما يبدو، من صبغي أصل واحد. وفي حين أن X يحوي أكثر من 1500 جين، فإن Y لا يحوي أكثر من مئة جين، مسؤولة عن تعيين الذكورة. ولكي لا تتلقى الأنثى جرعة مضاعفة من جينات X، فإن أحد هذين الصبغيين يعطل نفسه، ويأخذ شكل جُسيم، يعرف بجسيم "بار" Barr. ويحدث هذا التعطيل بأن يركب الصبغي نفسه حمضاً نووياً ريبياً (RNA)، يغطيه بكامله تقريباً (ما عدا عدداً قليلاً من الجينات)، فيعطله في معظمه. ويركب هذا الحمض جيناً، يوجد في الصبغي نفسه، يعرف بالجين "سيست" Xist. ويحمي الصبغي الآخر X نفسه من سيرورة الطمس تلك، بتركيبه نوعاً آخر من جزيء قصير short RNA مضاد المعنى antisense واعتراضي (siRNA) interference، يقوض RNA الذي يحاول الالتصاق به وطمسه<sup>66,65,7</sup>. إنها سيرورة بارعة تحدث كي لا تتحمل الأنثى عبئاً مضاعفاً من جينات الصبغي X (الشكل 12.8).

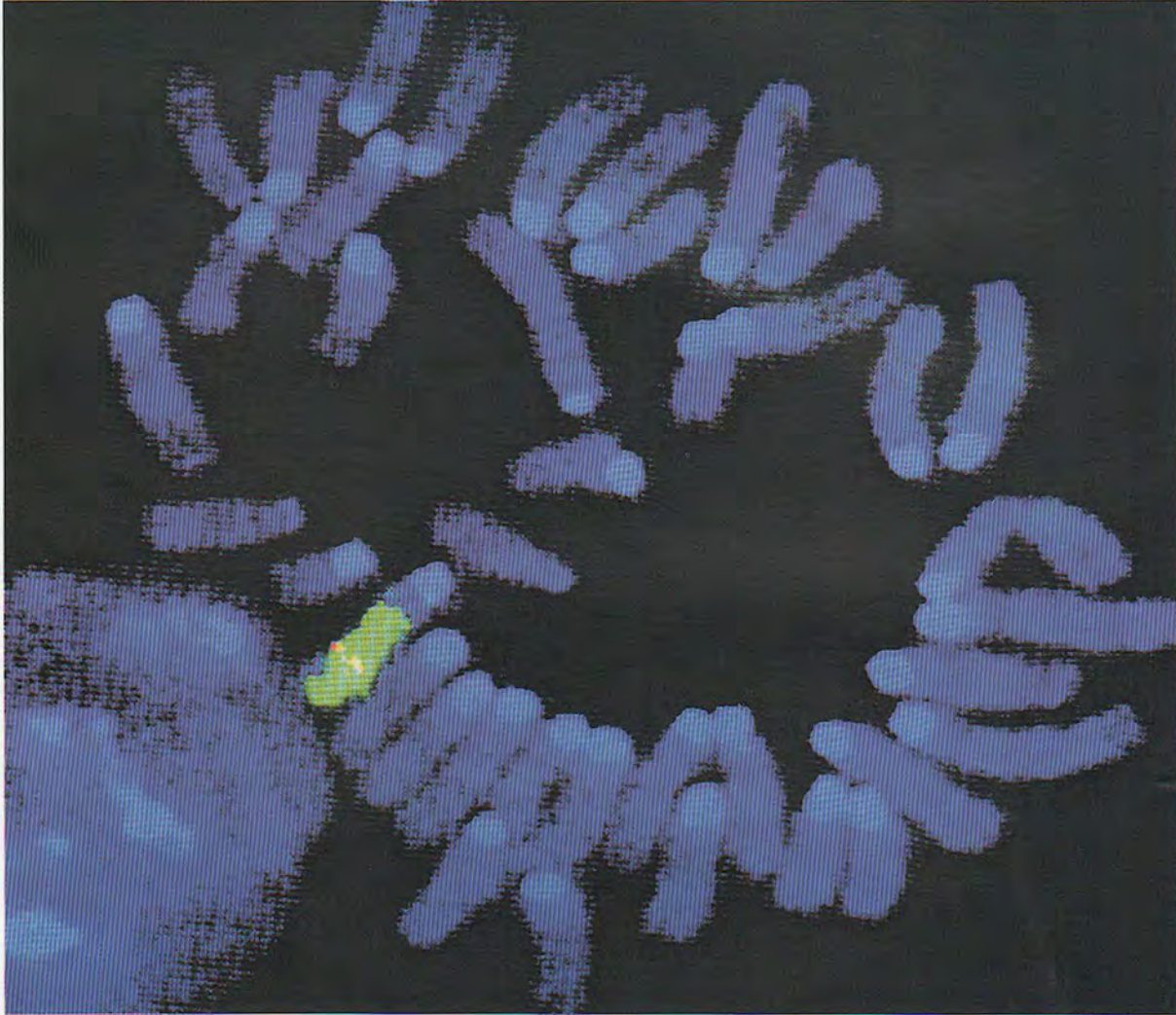


الشكل 12.8. القسم A. صورة نادرة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) للصبغي X البشري النشط. يتألف هذا الصبغي، كغيره من





← الصبغيات كافة، من جزيء واحد فقط من DNA على شكل حلزون مزدوج، متصل البنية، يتوقف طوله الخيطي على طول الصبغي نفسه. ويعتقد البعض أن وجود نسختين من الصبغي X في المرأة (مع أن أحدهما معطل تقريباً - انظر الشكل التالي B.12.8)، يصونها ضدّ بعض الأمراض، ويسهم في إطالة العمر المتوسط لها مقارنة بالرجل، إضافة إلى مسؤوليته عن أنوثتها. [عن (2005) 385, 29 - 41 Postel-Vinay, O. La Recherche، غلاف المجلة]. وننصح القارئ بالرجوع إلى هذه الدراسة المفصلة عن الصبغي X المنشورة في هذا العدد من مجلة La Recherche.

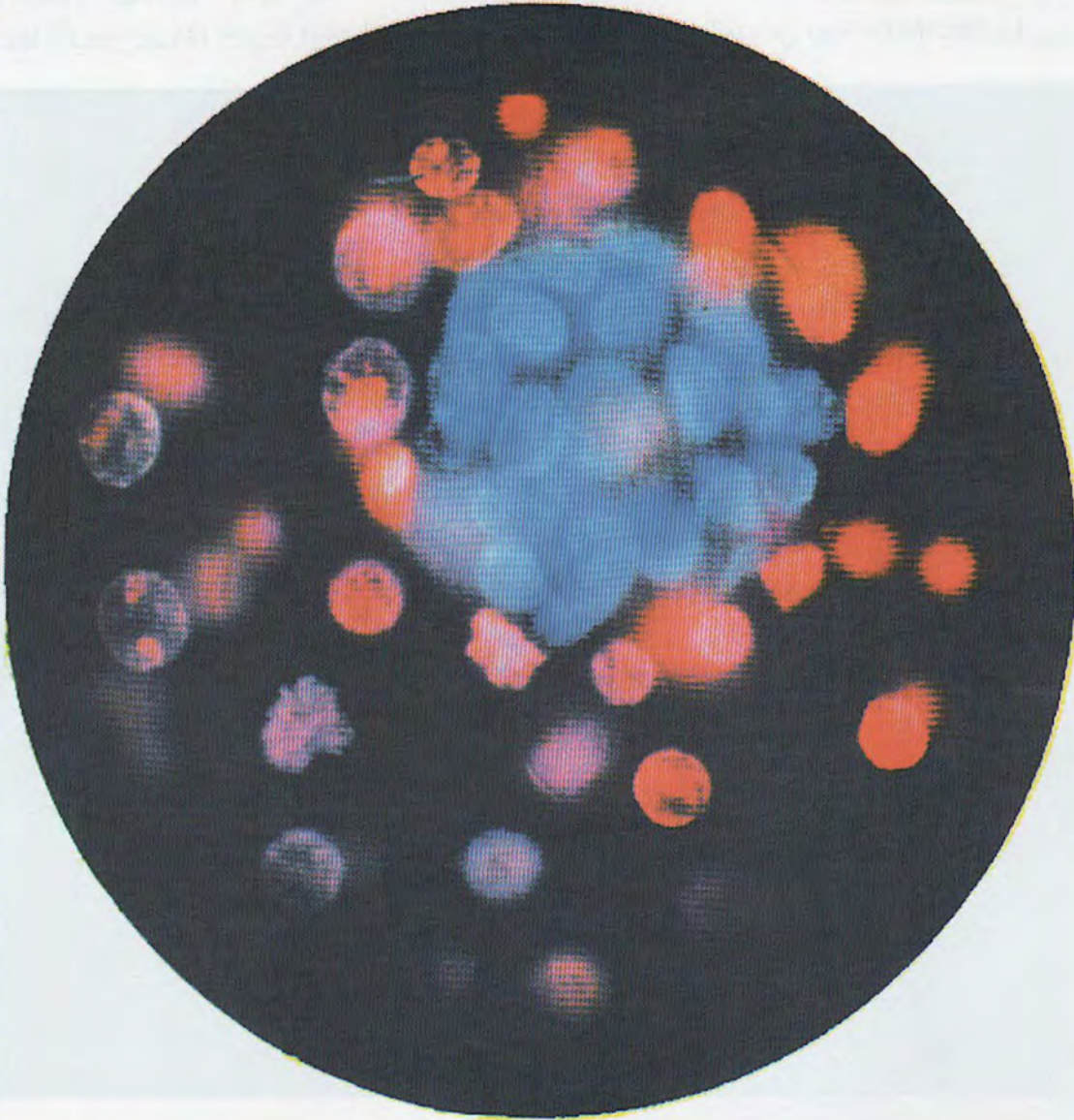


الشكل 12.8. القسم B. صورة بالمجهر المتألق fluorescent لصبغيات الفأر، لونت بصبغ متألق يلون فقط؛ أي نوعياً، RNA الذي ينتسخ عن الجين سيست xist. إن هذا النوع من "RNA السيستي" يطمس (يُغطي) معظم جينات أحد الصبغيين X في الأنثى كي لا تتلقى هذه جرعة مضاعفة من جينات الصبغي X إذا ما تركا كلاهما فاعلين. إن الجين سيست xist في الصبغي X نفسه هو الذي يركب بالانتساخ RNA المُعَطَّل، فيتحول هذا الصبغي X الذي عُطلت معظم جيناته (ما عدا قلة منها) إلى جسيم متكتف، ينزوي عادة ملتصقاً بجدار نواة الخلية. ولكي تحمي النسخة الأخرى من الصبغي X نفسها من فعل الجين سيست للنسخة الأخرى، فإن أحد جيناتها تنتسخ نوعاً قصيراً من RNA مضاد المعنى antisense واعتراضي (siRNA) interference (s) من قصير short أو صغير small، و I من اعتراض (interference)، يعترض "RNA السيستي" ويقوضه. لاحظ أن هذا الصبغ النوعي قد لون صبغياً واحداً ←





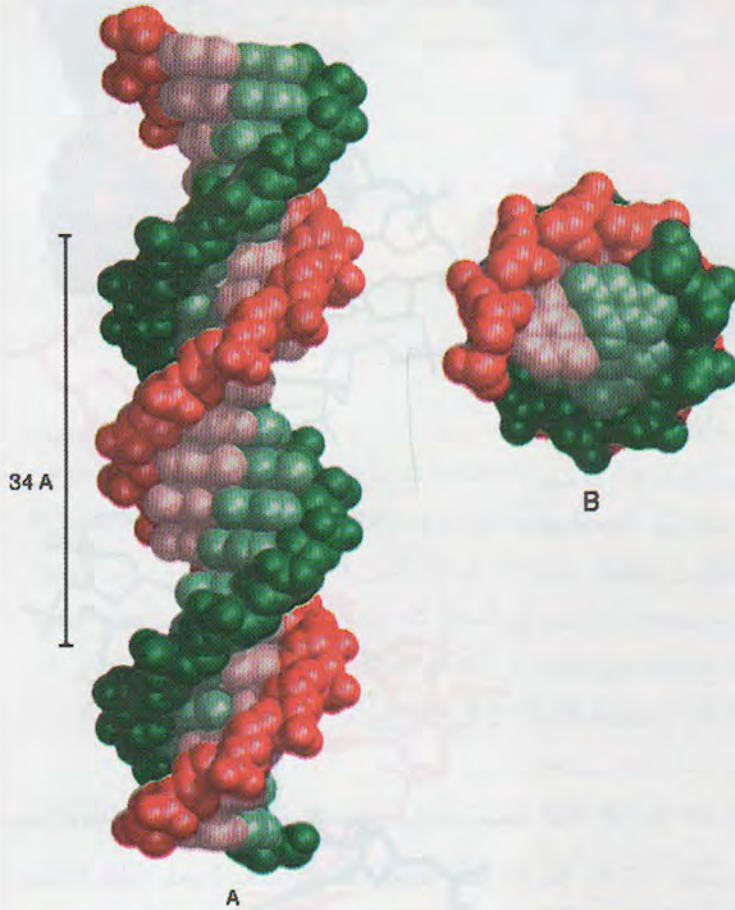
← فقط (الأزرق المخضر، الساعة السابعة تقريباً) لأنه مغطى كلياً تقريباً بجزيئات "RNA السيسيتي" (الذي انتسخ عن الجين سيست). تمثل البقع الدائرية ذات اللون الأزرق الفاتح التيلوميرات (القُسيمات الانتهازية) للصبغيات (يُرجع إلى الفقرة 9.4، والشكل 17.4، والشكل 15.2). [عن المرجع الوارد في الشكل السابق (A.12.8)، ص. 37].



الشكل 12.8. القسم C. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) للكيسة الأريمية blastocyst لجنين فأر أنثى (يبلغ عمر جنين الإنسان في هذه المرحلة قرابة خمسة أيام، ويتألف من 100 إلى 150 خلية، ويكون في مرحلة تسبق مباشرة الانغراس في جدار الرحم - انظر الفصلين التاسع والعاشر). لقد لُوّنت الخلايا التي ستشكل جسم الجنين (الكتلة الخلوية الداخلية، أو الزر الجنيني، أو الخلايا الجذعية الجنينية) بالأزرق. ويظهر بعض خلايا الأرومة الغذائية trophoblast (التي ستشكل المشيمة) بالأحمر. ويمكن لخلايا الكتلة الخلوية الداخلية أن تعيد في هذه المرحلة برمجة مادتها الوراثية. فالصبغي X الوالدي المنشأ المعطل حتى الآن يُعاد تفعيله في هذه المرحلة. ثم يعقب ذلك تعطيل تصادفي لأحد الصبغيين X؛ أي قد يتناول التعطيل الصبغي الأمومي أو الصبغي الوالدي. [عن المرجع الوارد في الشكل A.12.8، ص. 40].



وكمعارف عامة أيضاً، يتألف حلزون DNA المزدوج (حلزون "واتسون - كريك" Watson - Crick) من شريطتين strands من النكليوتيدات (الشكل 13.8)، تلتفان على بعضهما البعض، لفّة واحدة كل عشرة نكليوتيدات؛ أي كل 34 انغستروم. [يبلغ طول النكليوتيد الواحد 3.4 انغستروم، أو 0.34 نانومتر، ويساوي المتر الواحد عشرة مليارات انغستروم]. والنكليوتيد جزيء مركب من ثلاثة جزيئات: الريبوز المنزوع الأكسجين في الوسط، يرتبط بكاربونه الخامس ( $5'$ ) جذر الفسفات  $PO_4^{3-}$ ، وبكاربونه الثالث ( $3'$ ) أحد أساسين عضويين آزوتيين، من البورين purine، هما الأدينين (A) adenine، والغوانين (G) guanine. أو أحد أساسين عضويين آزوتيين من البيريميدين pyrimidine، هما التيمين (T) thymine، أو السيتوزين (C) cytosine (الشكل 14.8). ويشكل تتالي السكر والفسفات العمود الفقري للشريطة عديدة النكليوتيدات، بينما يشكل تتالي الأسس السلسلة الجانبية. ولكن تتمم الشريطة الواحدة الأخرى بتشكيل رابطتين هدرجيتين بين الأدينين والтимين، وتشكيل ثلاث روابط هدرجينية بين الغوانين



الشكل 13.8 طراز مليء الأحياء مولد بالحاسوب نتج عن تحليل طراز انعراج الأشعة السينية لشدة من جزيء DNA. تظهر إحدى الشريطتين (أو السلسلتين، أو تعاقب السكر والفسفات، أو ما يعرف تقليدياً، بالعمود الفقري، أو قائمة السلم) بالأخضر، والشريطة الثانية بالأحمر. وتظهر الأسس البورينية (الأدينين والغوانين)، والبيريميدينية (السيتوزين والтимين) (درجات السلم) بلونين أقل لمعاناً من لوني الشريطتين. (A) منظر محوري تتكرر فيه لفّة الحلزون مرة كل عشرة نكليوتيدات، ويبلغ طول اللفة 3.4 نانومتر (34 انغستروماً)؛ أي أنّ "قطر" النكليوتيد الواحد يبلغ 3.4 انغستروم (أي  $3.4 \times 10^{-10}$  متر). لاحظ وجود الميزابتين الكبرى (بين لفّة وأخرى)، والصغرى (بين الشريطتين على طول المحور الحلزوني). إن وضوح الميزابتين أقل مما هو عليه في الشكل B.5.8 حيث تمّ تمثيل الحلزون

المزدوج قليلاً لتأكيد وضوح الميزابتين الكبرى والصغرى. (B) منظر شعاعي، أو مقطع عرضي في الحلزون المزدوج حيث ينظر إلى الحلزون من الأعلى. تمثل كل كرة ذرة من ذرات لبنات البناء أو النكليوتيدات (ذرات الريبوز المنزوع الأكسجين وذرات الفسفات وذرات الأسس الأربعة - A و G و C و T). [عن المرجع 2، ص. 80].





#### الشكل 14.8. القسم A. مخطط ترسمي

لشدة من جزيء DNA (يرجع إلى

الشكل 5.8.B. انظر من أجل

الأشكال الفراغية الثلاثة التي يمكن أن

يتخذها جزيء DNA، الشكل

14.8.C). قارن هذا الشكل بالشكل التالي 14.8.B. إن

كلا الحلزونين هما من الشكل الفيزيولوجي السوي B. لاحظ أن

ناحية الانحراف الموضعي الكبير تتجه في هذه الشدة نحو اليمين،

بينما تتجه تلك الناحية في الشكل التالي 14.8.B نحو اليسار، مع أن كلا

التسلسلين هما من الشكل B الفيزيولوجي لجزيء DNA، ذلك أن الشكلين يمثلان

ناحيتين متعاقبتين من الجزيء. [عن "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 14، العدد

4، إبريل / نيسان، ص. 43 (1998)]. لقد نُشر في هذا العدد تقرير خاص موسوم

بالعنوان "كيف يمكن إنجاح المعالجة الجينية". ونحث القارئ على الرجوع إليه.

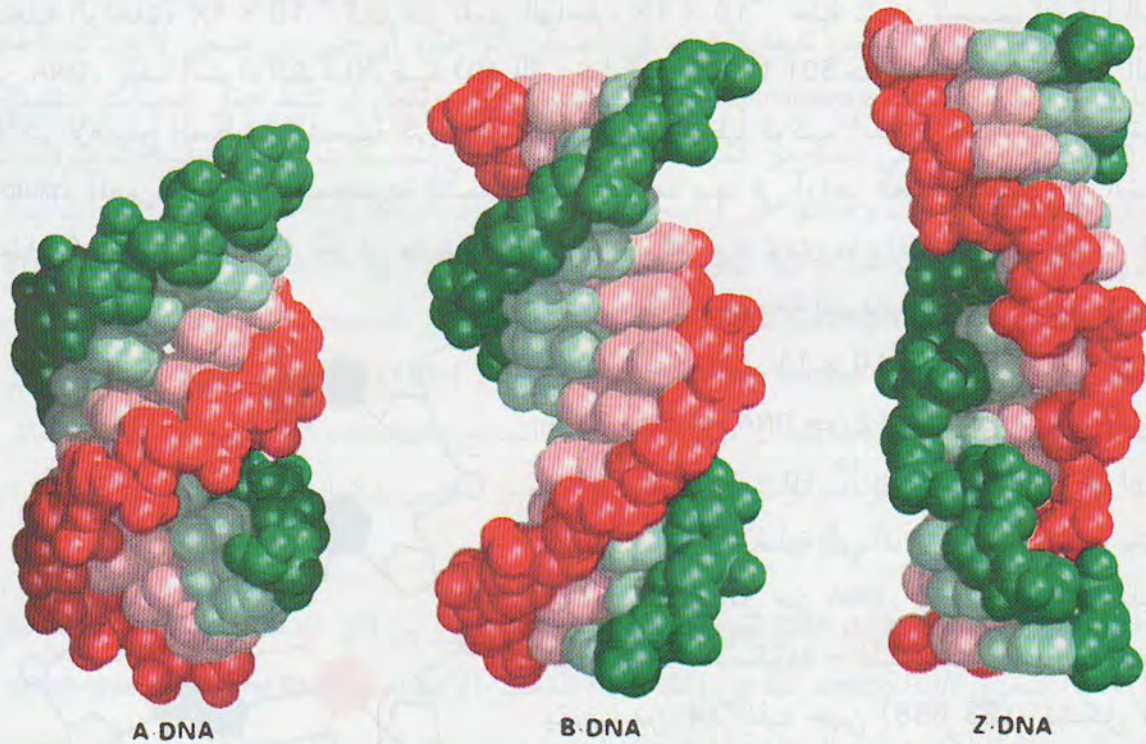
الشكل 14.8. القسم B. مخطط ترسمي لجزء من جزيء DNA من الشكل B الفيزيولوجي الطبيعي، يتألف من اثني عشر شفعاً (زوجاً) من النكليوتيدات. لقد مُثلت إحدى الشريطين بالأخضر، والأخرى بالأحمر. إن هذا الشكل B، وكذلك الشكل A يدور فيهما الحلزون من اليسار إلى اليمين -right-handed؛ أي لهما شكل أيمن. في حين أنه في الشكل الثالث Z يدور الحلزون من اليمين إلى اليسار -left-handed، أي له شكل أيسر. إن الشكلين A و Z لا يصادفان في الشروط الفيزيولوجية. ويختلف الشكل B عن A بكون النكليوتيدات (ذرات السكر والفسفات والأسس الأربعة) في الشكل A مضغوطة أكثر على بعضها بعضاً كما هي الحال في الشكل 6.8 (انظر الشكل التالي 14.8.B). لاحظ الانحراف الموضعي الكبير عن بنية حلزون "واتسون - كريك" المدرسية (الكلاسيكية). لاحظ أيضاً تقوس محور الحلزون. [عن المرجع 2، ص. 788].







والسيتوزين. إن كون جزيء DNA أصلب جزيء بيولوجي أنشأه التطور الموجه، إنما يرجع - كما سبق أن ذكرنا - إلى وجود هذه الروابط بين الشريطين المتتامتين من جهة، وإلى التفافهما على بعضهما البعض التفافاً حلزونياً من جهة أخرى؛ خاصتان جعلتا من الهندسة الجينية، ومن ثم المعالجة الجينية أمراً ممكناً.



الشكل 14.8. القسم C. طرز ثلاثة (الأشكال B و A و Z لجزيء DNA) مليئة الأحياز مولدة بالحاسوب نتجت عن تحليل طرز انعراج الأشعة السينية لاثني عشر نكليوتيد في كل منها من جزيء DNA في أشكاله الثلاثة: الشكل B الفيزيولوجي الطبيعي، الشكلان A و Z الصنعيان. إن التفاف الحلزون في الشكلين B و A هو من اليسار إلى اليمين (باتجاه عقارب الساعة)؛ أي لهما شكل أيمن. بينما يحدث العكس في الشكل Z، فله شكل أيسر (يعكس اتجاه عقارب الساعة). لاحظ انضغاط النكليوتيدات في الشكل A (كما هي الحال في الشكل 6.8) مقارنة بالشكل B. تمثل كل كرة من الكرات ذرة من ذرات النكليوتيدات (انظر الشكل السابق 14.8A). [عن المرجع 2، ص. 791].

والخلية لا ترى بالعين المجردة، ويبلغ قطرها قطر قطعة النقد المعدنية المتوسطة، إذا ما تم تكبيرها ألف مرة. وتقع النواة عادة في وسطها، ويبلغ قطرها قطر قطعة النقد الصغيرة بعد ذلك التكبير (يتراوح قطر الخلية ما بين 8 و 15 ميكروناً تقريباً، وقطر النواة ما بين 4 و 7 ميكروناً، ويساوي الميكرون جزءاً من مليون من المتر). إن هذه النواة، تؤوي ما طوله 2,04 متراً من حلزون DNA المزدوج (أي 3.4 انغستروم طول النكليوتيد الواحد،  $10 \times 3 \times 10^9$  نكليوتيد للمجموعة الفردانية - من الأم أو من الأب -، 2X للمجموعة الضعفانية،  $10 \times 10^{-10}$  طوله الانغستروم بالمتر)، وذلك إذا

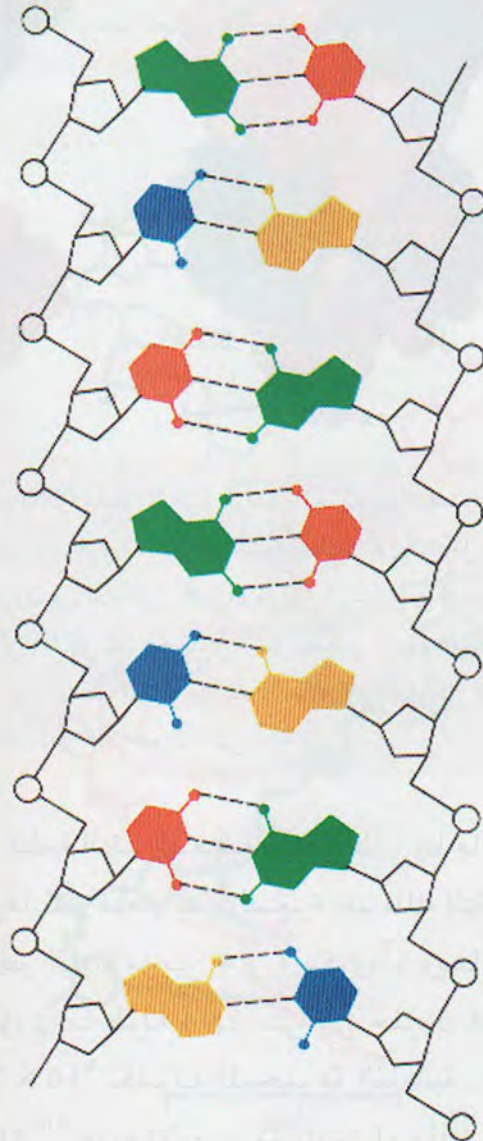




ما بسطنا حلزون DNA المزدوج بلفه في الاتجاه المعاكس. يأخذ الحلزون عندئذ شكل شريطة مضاعفة سلمية، قائمتها تسلسل السكر والفسفات، وعوارضها الأسس المتتامة المتشافة (الشكل 15.8). [يمكن الرجوع من أجل بنية DNA إلى المرجع 4، ص 260 - 263].

إن جسمنا يؤوي إذاً 204 مليار كيلو متر من DNA ذي الشكل السلمي؛ أي 2,04 متر في نواة الخلية الواحدة،  $10 \times 10^{-3}$  كيلو متر للمتر الواحد،  $10 \times 10^{-14}$  خلية تشكل الجسم. إن هذا السلم من DNA، يلف استواء الكرة الأرضية (40 ألف كيلو متر تقريباً) 501 مليون مرة، كما يقطع القطر الأكبر لإهليلج المنظومة الشمسية 17,3 مرة تقريباً (يبعد وسطياً كوكب "بلوتو" - pluto - أو "بلوتون" pluton، أقصى كوكب في المجموعة الشمسية، وقد استبعد منها في أواخر العام 2006 - عن الشمس مقدار 5,9 مليار كيلو متر). أمّا في ما يتعلق بالوزن، فإن كل نواة تؤوي ما وزنه 12 بيكوغرام من DNA

(يبلغ وزن المجموعة الفردانية 6 بيكوغرام، ويساوي الغرام ألف مليار  $10^{12} \times 1$  بيكوغرام)؛ أي وزن 2,04 متراً من DNA هو 12 بيكوغرام. إن جسمنا يحوي إذاً:  $10^{12} \times 12 = 1200$  غرام من DNA. وتجدر الإشارة إلى أن الجينوم البشري يشكل هذا الكم الهائل من DNA. وأن جيناتنا التقليدية (المرمّزة - المكوّدة - للبروتينات)، وعددها ما يقرب من 24 ألف جين (23 688)، تشكل فقط أقل من 1.5 في المئة من ثلاثة مليارات نكليوتيد (أي أقل من  $6 \times 10^7$  نكليوتيد فقط).



الشكل 15.8. مخطط ترسمي لبنية سلم DNA. لقد أظهر العمود الفقري (قائمتا السلم) الذي يتألف من الريبوز المنزوع الأكسجين بالأسود، وأظهرت الأسس (درجات السلم) ملونة: البورينية؛ أي الأدينين والغوانين بالأصفر والأخضر على التعاقب، والبيرييميدينية؛ أي السيتوزين والثيمين بالأحمر والأزرق على التعاقب. لاحظ وجود رابطتين هيدروجينيتين بين A و T، وثلاث روابط هيدروجينية بين G و C. [عن المرجع 2، ص. 75]. ويجدر التنويه بأننا إذا كنا قد درسنا بنية جزيء DNA دراسة قد تبدو مطولة في معرض موضوع المعالجة الجينية فلأن هذه البنية - بالإضافة إلى أهميتها الذاتية البديهية - تشكل مادة المعالجة الجينية.



وحتى سنوات قليلة (حتى أواسط عام 2003)، كانت الكمية الكبيرة من DNA (أكثر من 98.5 في المئة)، تعتبر حطاماً أو سقطاً تطورياً، مجرداً من أي أهمية وظيفية. كما كان ينظر إلى الهستونات على أنها مجرد بنى داعمة؛ قد تؤدي دوراً غير واضح تماماً في عمل الجينات. لقد غدا واضحاً الآن أن لهذه الكمية الكبيرة من DNA وظائف عديدة مهمة. فهي ترمز (تكود) أنواعاً معينة من RNA، لا تترجم إلى بروتين، إنما تنظم عمل الجينات التقليدية. كما أن 45 في المئة من هذه الكمية الهائلة من DNA، تتألف من تسلسلات، تقفز من نقطة لأخرى في الصبغي الواحد، أو حتى من صبغي لآخر. لذا أطلق عليها اسم الترنسبوزونات transposons (مفردها ترانسبوزون)، وتفعّل أو تثبط عمل الجينات التقليدية. كما أن ما يقرب من 7 في المئة من كمية DNA هذا تتألف من تسلسلات مثيلة لتسلسلات فيروسات مغايرة retrovirus، ما تزال وظيفتها غير واضحة. وتبين أيضاً أن للبيئة، وبخاصة القوت؛ تأثيرات يمكن أن تورث لأجيال عديدة، خلافاً لما تقتضيه الداروينية darwinsim (من Charles Robert Darwin، 1809 - 1882) كنموذج علمي scientific paradigm. كما اتضح أن بعض الخصائص، تورث على نحو يخترق المندلية mendelism (من Grigor Johann Mendel، 1822 - 1884) (قانونا مندل) كنموذج آخر؛ موضوع سنعرض له في ما بعد كمثال على طغيان هذه النماذج paradigms، التي لم تكن قابلة للنقاش. أضف إلى ذلك، أن الهستونات تؤدي دوراً مهماً في التعبير الجيني. وكما أن هنالك راموزاً (كوداً) من DNA، فإن هنالك راموزاً (كوداً) هستونيا.

لقد أطلق على تسلسلات DNA غير المرمزة (المكودة) للبروتين (أي التسلسلات التي تُنتسخ على شكل RNA صغري micro RNA، بما في ذلك RNA القصير الاعتراضي siRNA-short interfering RNA، وبعض تسلسلات الإنترونات المنظمة لعمل الجينات، والجينات التي كانت تعرف بالجينات الكاذبة pseudogenes - التي تبين أنها غير كاذبة -، والترنسبوزونات، وتمثيل DNA)، كما أطلق على تأثير الهستونات كبنى قائمة بحد ذاتها، وعلى تأثير تفاعلات أستلتها وفسفرتها، وعلى التبصيم الجينومي، وعلى المحولات الريبية؛ لقد أطلق على مجموع هذه البنى وعلى التفاعلات التي تتناولها، اسم واسمات ما بعد الجينات epigenetic marks، التي نرى فيها النمط الظاهري الشخصي، الذي يخصص كل فرد من أفراد النوع، ويجعله مختلفاً عن أي فرد آخر. وكما سبق أن عرضنا، فإن هذه الجواهر، التي كانت مخبأة في ما كان يعرف بالسقط أو الحطام التطوري، يشبه اكتشافها ما عرفه الفيزيائيون الكونيون مؤخراً، بأن الكون القابل للرصد، يشكل فقط 4 في المئة مما أنتجه الانفجار الأعظم (أو الانفجار التضخمي الساخن Hot Inflationary Explosion). وأن 96 في المئة من هذا الكون غير قابلة حالياً للرصد، وتتألف من مادة سوداء باردة cold dark matter (26 في المئة)، ومن طاقة معتمة dark energy (70 في المئة). ويرجح أن يكون للكميات الهائلة من النترينو neutrinos علاقة بهذه الطاقة. إن لهذا الجسيم الأولي قوة اختراق كبيرة، إذ يخترق الأرض بسهولة نهاراً وليلاً، وتقذف به الشمس - وكل النجوم النشطة التي تحرق الهيدروجين إلى هليوم - كل لحظة بكميات ضخمة.

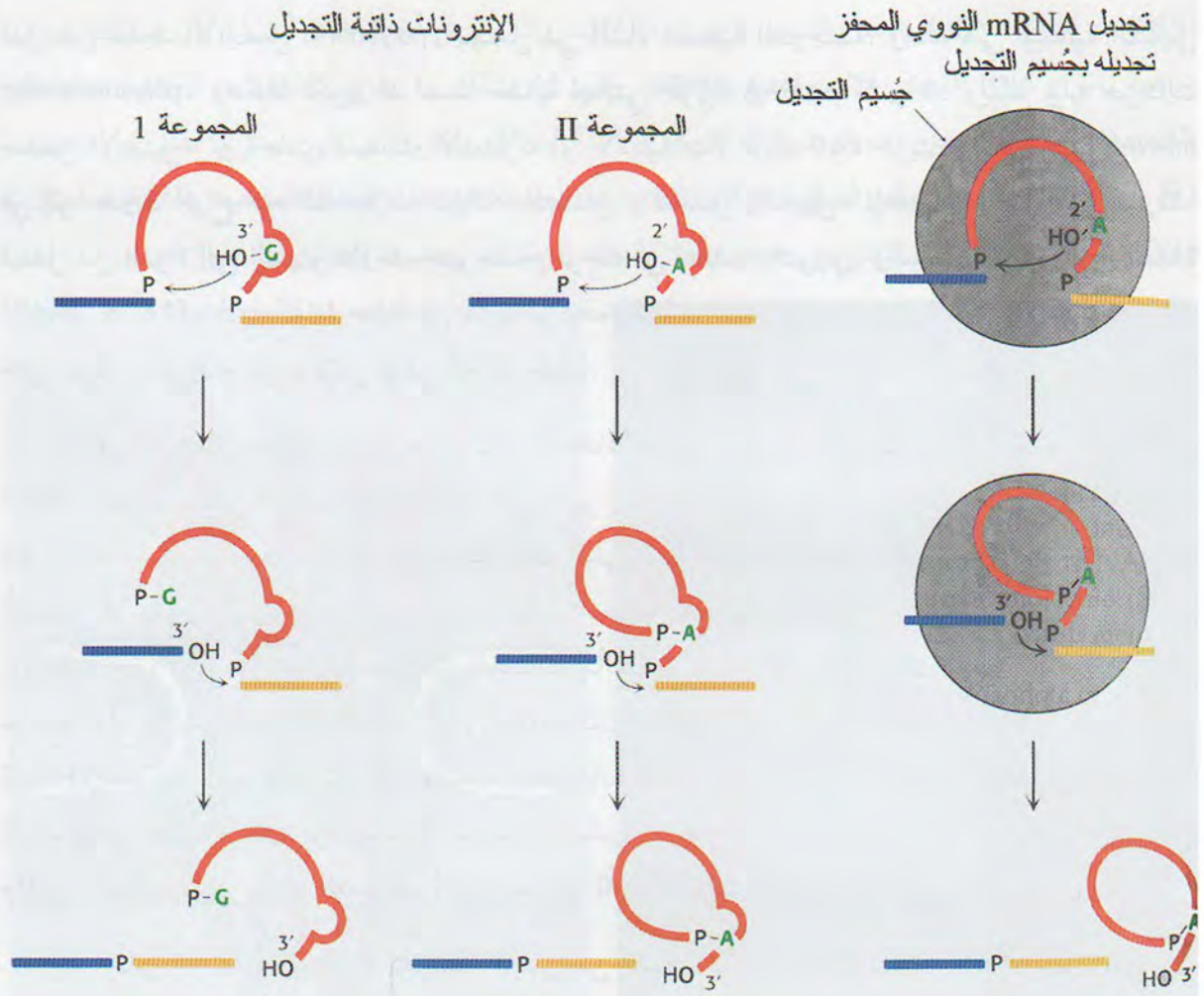




ولكن، لنعد إلى جيناتنا، ونتساءل: ما هو الجين إذاً؟ مع أن كلمة "جين" gene [من اليونانية gennan، من genna، الشكل الشاعري لتعبير genos؛ أي عرق (سُلالة)، واشتق من الجذر اليوناني genō للتعبير gignesthai، ويعني "يصبح"، أو "يولد"، يُنجب من قبل الأب، ويحمل من قبل الأم]، قد وضعت لأول مرة من قبل "يوهانسن" W. Johannsen الذي استعمل لأول مرة أيضاً تعبير النمط الجيني genotype، والنمط الظاهري phenotype في أواسط العقد الثاني من القرن الماضي، مع ذلك فإن تعريف الجين، أصبح مع تقدم العلوم البيولوجية عامة، والبيولوجيا الجزيئية خاصة، أكثر تعقيداً. فالجين ليس كحبات السبحة، يربطها بعضها ببعض خيط، ويمكن فصل بعضها ككتل قائمة بذاتها. إن الجين، من حيث البنية، تسلسل متصل - في معظم الأحيان - من النكليوتيدات، يتراوح عددها ما بين بضع مئات (كجين الأنسولين مثلاً)، وبضع مئات الآلاف (كجين التليف الكيسي cystic fibrosis على سبيل المثال). ويشتمل هذا التسلسل على قطع مرمّزة (مكودّة)، تعبر عن نفسها expressed على شكل بروتين نوعي، ومن قطع غير مرمّزة، لا تعبر عن نفسها unexpressed، وتعرف بالتسلسلات التداخلية intervening، لأنها تتوضع بين التسلسلات المرمّزة، معترضة إياها. وتنتسخ ماكنة الانتساخ، ممثلة بـ DNA، نوعي القطع إلى RNA. وتسمى القطع - التسلسلات - المرمّزة في جزيء mRNA المنتسخ عن الجين "الإكسونات" exons (من التعبير (expressed))، وستترجم، في معظم الأحيان، على شكل تراتبات مختلفة إلى بضعة بروتينات نوعية متباينة. أما القطع غير المرمّزة، فتعرف بـ "الإنترونات" introns (من التعبير intervening) (الشكل 8. 16). تفصم الإكسونات عن الإنترونات بوساطة بنى، تعرف بالريبوزيمات (من ribo-، الحمض النووي الريبسي، ومن -zyme، من إنزيم enzyme، لأنها تعمل كإنزيمات، تحفز حدوث التفاعلات الكيميائية الحيوية). ويتألف الريبوزيم من حامل بروتيني، وتسلسلات قصيرة وقليلة من أنواع معينة من RNA، أعطيت الرمز العام U، وهناك خمسة منها، هي U1 و U2 و U4 و U5 و U6. أمّا القسم البروتيني من الريبوزيم، فيعمل، في ما يبدو، كحامل لتسلسلات RNA القصيرة.

وتتم عملية الفصم بتفاعل حلمهة [أي قطع الرابطة بين جزيئين بدخول جزيء ما، حيث يرتبط هدرجين الماء (H-) بأحد الجزيئين، وجذر هدركسيل الماء (OH-) بالجزيء الآخر]، ينجزه تسلسل RNA في الريبوزيم. أمّا الحامل البروتيني، فلا علاقة له، في ما يبدو، بالفعل التحفيزي - الحلمهة - ويعمل كمجرد حامل فيزيائي. تُربط عندئذ الإكسونات ببعضها البعض بوساطة تسلسلات U للريبوزيم أيضاً. ويطلق على سيرورتي قطع الإنترونات؛ ووصل الإكسونات ببعضها البعض، اسم "التجديل" splicing. [يشكل تفاعلا التجديل جزءاً من سيرورة نضج mRNA، وحمايته من التدرّك بإنزيم الريبونوكلياز، الذي يمكن أن يقوضه إذا لم ينضج. فبالإضافة إلى التجديل، تضاف إلى النهاية 5` (خمسة رئيسة) زمرة 7 - ميتيل الغوانيلات على شكل قلنسوة cap، تغطي نهاية mRNA اليسرى (اصطلاحياً). وهذه هي عملية التقلنس capping. أما النهاية اليمنى، أو 3` لجزيء الرسيل، فيُربط بها





الشكل 8.16. هنالك ثلاثة سبل للتجديد. فبالإضافة إلى السبيل الأكثر شيوعاً الذي ينجزه جسيم التجديد (يُرجع إلى الشكل 8.10.B، وكذلك الشكل 6.1.A و B بالنظر إلى أهميتهما القصوى) بوساطة أنواع RNA ذوات التسلسلات القصيرة؛ أي U1 و U2 و U4 و U5 و U6، حيث يعمل جسيم التجديد كريبوزيم، يُحفّر تجديد mRNA؛ بالإضافة إلى هذا السبيل، هنالك سبيلان آخران ينجز التجديد فيهما مجموعتان من الإنترونات، هما المجموعة I والمجموعة II. والشكل الحالي هو مخطط ترسمي مقارنة لهذه السبل الثلاثة للتجديد التي تتم في الكائنات الحية المختلفة، فينشأ من جين واحد، في الكائنات الحية العليا، بوساطة التجديد التناوبي الذي ينجزه جسيم التجديد، أكثر من بروتين واحد. لقد تمّ تمثيل الإكسونين (تمّ الاقتصار على إكسونين بغية التبسيط فقط) اللذين سيتم وصلهما ببعضهما البعض بالأزرق والأصفر، ووحدة التحفيز (العامل المساعد للغوانوزين G في المجموعة I، وأدينيلات نوعية A في المجموعة II، وكلاهما من بنية الإنترون نفسه ما عدا العامل المساعد للغوانوزين)، مثلت بالأخضر. ويتشكل مقر التحفيز من الإنترون نفسه الذي مثل بالأحمر في مجموعتي التجديد I و II. وبالمقابل، فإن تجديد طليعة mRNA النووي يُحفّر بوساطة snRNAs (أنواع RNAs النووي القصير s - الثانية من small؛ أي صغير، أو من short؛ أي قصير. و n من nuclear؛ أي نووي)؛ أي أنواع U1 و U2 و U4 و U5 و U6، والبروتينات المرافقة لها التي تعمل كحامل، ويشكل المجموع (أي أنواع U الخمسة والبروتين) جسيم التجديد spliceosome. [عن المرجع 13، ص. 807].





ذيل من عديد الأدينيل polyadenyl، يهمل في أثناء عملية الترجمة. وهذه هي عملية التذييل polyadenylation. وهكذا تكون قد تمت حماية نهايتي جزيء mRNA؛ 5' و 3'. ويبلغ عدد جزيئات حمض الأدينيل، أو أحادي فسفات الأدينيل، أو الأدينيلات، قرابة 250 جزيئاً. يصبح جزيء mRNA في إثر حدوث أنواع هذه التفاعلات الثلاثة: التجديل والتقلنس والتذييل، ناضجاً، عصياً على التدرك، فينتقل من النواة إلى السيتوبلازما، عبر مسام توجد في الغشاء النووي. والمسمم النووي بنية معقدة (الشكل 17.8)، ذات كفاية عالية في ما يتعلق بعملية النقل. وما إن يصل الرسيل إلى السيتوبلازما، حتى تتولاه بالترجمة إلى بروتين نوعي آلة الترجمة].

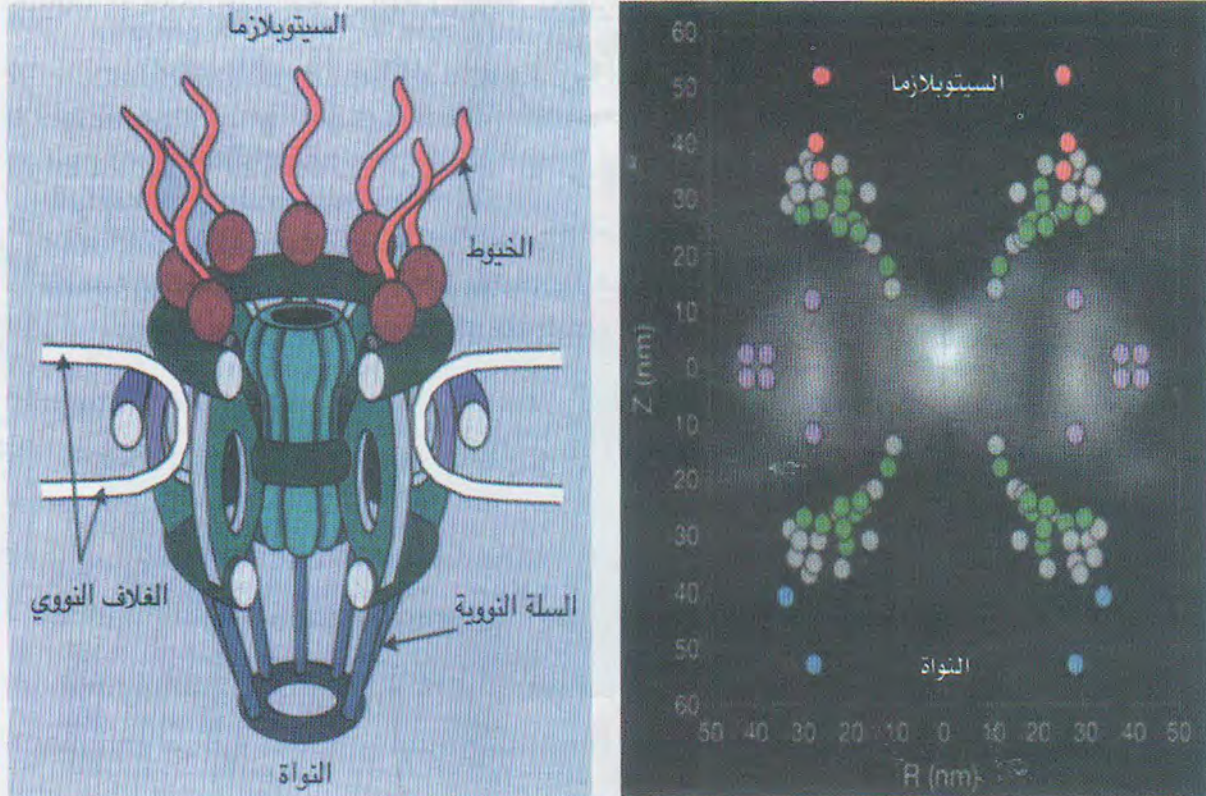
أمّا في ما يتعلق بالإنترونات، فلقد كان الاعتقاد السائد حتى زمن قريب جداً، أنها تتقوض داخل النواة، وتزول. ولكن تتزايد حالياً الأدلة التي تشير إلى دور بعضها في تنظيم فعل الجينات التقليدية، وفي ضبط سيرورة تشكل الكائنات الحية ذات البنى المعقدة، وتناميها وتطورها<sup>67</sup>. وبالنظر إلى أن التجديل لا يتم بنمط واحد، بل يحدث بتراتبات مختلفة للإكسونات، فإن الجين الواحد يرمز أكثر من بروتين واحد. وإذا افترضنا أن جيناً من الجينات يتألف من ستة إكسونات، فإن التجديل قد يتناول في تراتب أول الإكسونات الستة كلها، وفي تراتب ثانٍ الإكسونات: 1 و 3 و 4 و 6 مثلاً، وفي تراتب ثالث الإكسونات 2 و 4 و 5 و 6، وهكذا. لذا، فإن عدد جيناتنا المرْمَزة للبروتين، يبلغ 23 ألف جين تقريباً، في حين أن عدد بروتيناتنا (البروتيوم البشري)، يتراوح وفقاً لبعض التقديرات ما بين 200 و 300 ألف بروتين، ووفقاً لتقديرات أخرى ما بين 300 و 400 ألف بروتين نوعي.

بناء على ما تقدم، يمكننا تعريف الجين من حيث الترميز (التكويد) encoding، بأنه الوحدة الانتساخية transcriptional unit، الترميزية (التكويدية)، التي تُترجم إلى بروتين نوعي.

وكما سبق أن ذكرنا، فهناك جينات غير مرْمَزة (مكوّدة) للبروتين، إنما تنتسخ على شكل أنواع من RNA، تنجز عملية ترجمة الرسل إلى بروتينات. منها الأنواع الثلاثة الريبوزومية (rRNA)؛ أي 5، و 18، و 28 S. [كما سبق أن ذكرنا، فإن "تيودور سفيدبرغ" Theodor Svedberg، اسم الباحث الذي وضع هذه الوحدة في تقنية النبذ الفائق التحليلي analytical ultracentrifugation، وتتناسب S (من Svedberg) كوحدة مع حجم الجسيم الدقيق، أو الجزيء الكبير، الذي يخضع للنبذ الفائق، ومع كتلة هذا الجسيم أو الجزيء الكبير]. ومنها أيضاً الجينات الخاصة بأنواع RNA الناقل (tRNA)، ويبلغ عدد هذه النواقل 61 حمضاً نووياً ريبياً ناقلاً [أي  $4^3 = 64 - 3$  : الرقم 4 يمثل أنواع النكليوتيدات الأربعة، وتمثل القوة 3 عدد نكليوتيدات الرامزة (الكودون) codon، أو مقابل الرامزة (مقابل الكودون) anticodon. وهناك ثلاثة روامز لا ترمّز حموضاً أمينية، إنما تستعمل كإشارات لاستهلال الانتساخ، ولإيقافه، هي الروامز UAA، و UAG، و UGA. ترمز A للأدينين، و G للغوانين، و C للسيوتوزين، و U لليوراسيل، الذي يحل في جزيء RNA مكان التيمين T في جزيء DNA. انظر، من أجل الروامز - الكود - الوراثة الشكل 16.2، والمرجع 4، الجدول 1.7، والصفحات 252 و 253]. إن عدد جينات أنواع rRNA،



الثلاثة، وأنواع tRNA الواحد والستين، يفوق الآلاف. وكما سبق أن عرضنا أيضاً، فإن هنالك جينات خاصة بأنواع RNA القصير الاعتراضي (siRNA). كما أن هنالك ما يعرف بالجينات الكاذبة. بناء على ذلك، فإن تعريف الجين بإهمال الوظيفة الترميزية (التكويدية)، ينقل الأمر إلى مستوى أعلى من التعقيد. وقد يرجع - في رأينا - بعض أسباب إخفاق المعالجة الجينية إلى عدم فهمنا الصحيح لعلاقة تسلسلات DNA بوظائف هذه التسلسلات من جهة، ولعلاقة هذه الوظائف ببعضها البعض من جهة أخرى.



الشكل 17.8. مخطط ترسمي لخريطة بروتينات المَسَم النووي (اليمن) تم تصميمها بناء على التحليل الحاسوبي لطراز انعراج الأشعة السينية لهذه البنية ذات التعقيد الكبير. القسم الأيمن: خريطة لمواقع بروتينات المَسَم النووي (وعددتها ثلاثون) بالنسبة لمحور مركزي (R)، ولمستوي يمر في مركز المعقد وموازي لغلاف النواة (Z). تمثل الدوائر الخضراء والرمادية بروتينات ذات توضع تناظري. ويشكل كل تجمع قوسي منها خيال مرآة لتجمع آخر في كل من جانبي الغشاء النووي. أما البروتينات اللامتناظرة، فتم تمثيلها بالأحمر والأزرق. وتمثل الدوائر قرنفلية اللون بروتينات غشاء النواة التي تسهم في تشكيل بنية معقد المَسَم النووي، وتدعم شكل السلة الذي يأخذه المَسَم. أما القسم الأيسر، فيمثل مخططاً ترسمياً لسلة المَسَم النووي استنبط من الشكل الأيمن. إن البروتينات الثلاثين المختلفة التي تشكل السلة تُولف وُحدة متكاملة أساسية تتكرر 16 مرة. وبالإضافة إلى هذه الوُحدات الست عشرة المكررة، فإن المَسَم يشتمل على بُنى لُيفية توجد على الجانبين النووي والسييتوبلازمي للمَسَم. وتترابط هذه اللُيفات البنيوية في الجانب النووي لتشكل السلة النووية. وبدهي أن يكون تعقد هذه البنية للمَسَم النووي أساسية في انتقائية المواد التي تعبر من السييتوبلازما إلى النواة، وبالعكس، وبخاصة في ما يتعلق بأنواع عوامل الانتساخ البروتينية، وما يرافقها عادة من جزيئات صغيرة الحجم تمر إلى النواة، وكذلك أنواع RNA التي تمر إلى السييتوبلازما. [عن Blobel, G. and Wozniak, R. Nature 403, 835 - 836 (2000)].

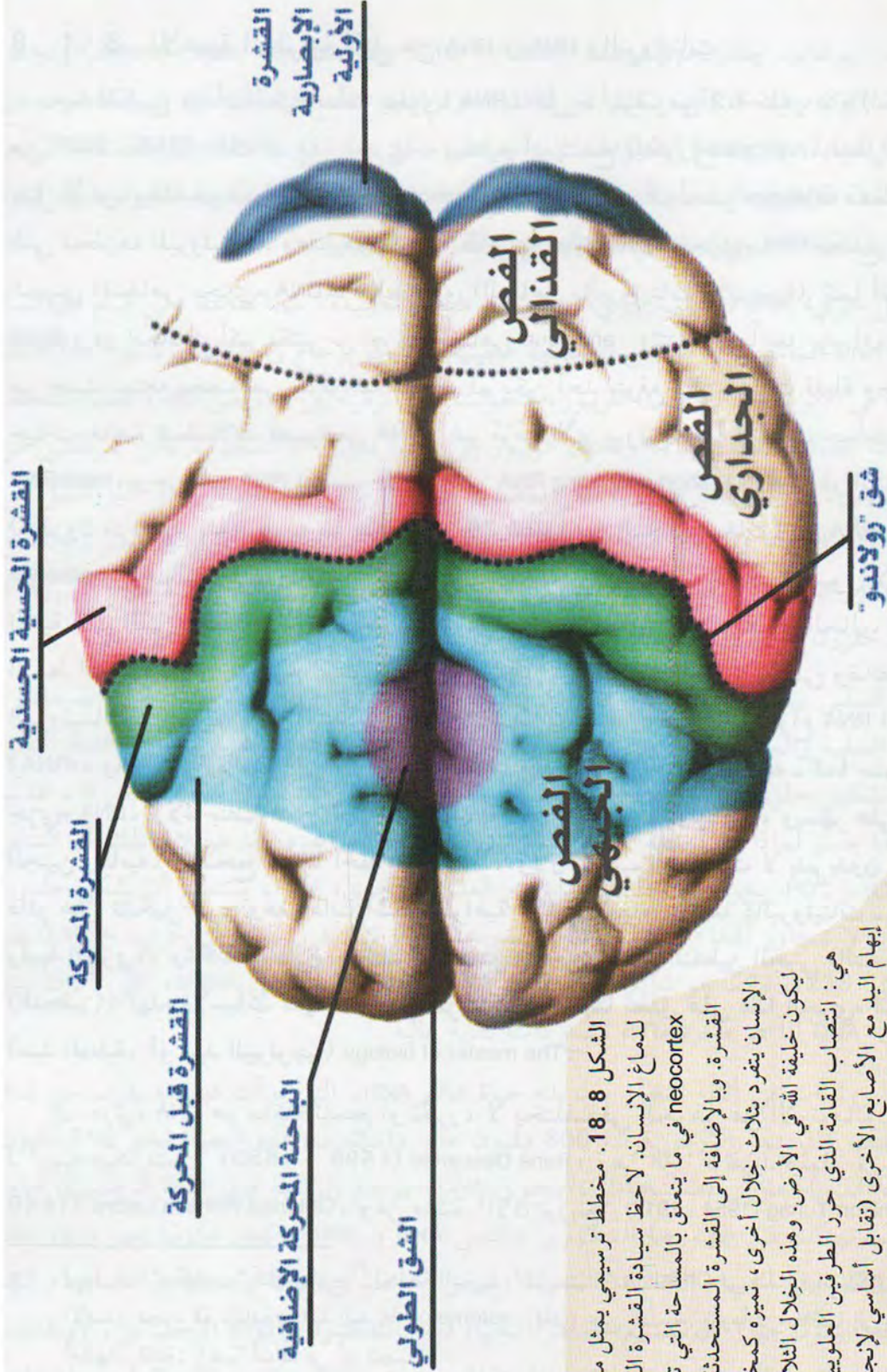




وكما سبق أن ذكرنا، فإن حجم الجينوم (مجموع عدد نكليوتيدات المجموعة الفردانية، ويبلغ في الإنسان ما يقرب من ثلاثة مليارات -  $3 \times 10^9$  - نكليوتيد)، لا يعكس درجة تعضي الكائن الحي، ومستوى تعقيد وظائفه. كما أن الجانب الكيفي للجينوم (كيفية ترانج تسلسلات DNA - بما في ذلك الجينات التقليدية المرؤزة - وعلاقتها ببعضها البعض)، أهم بكثير من الجانب الكمي؛ أي عدد الجينات. ومع أن عدد جينات الإنسان قريب من عدد جينات الفأر، فإن الفأر (مهما جد في استعمال جيناته، أو مهما جهد التطور الدارويني في تحويل هذه الجينات بالطفر، أو بأي طريقة أخرى)، لن ينشئ لغة ينطق بها، ولن يقف محرراً طرفيه الأماميين، ومنتصباً على قدميه، أو يقابل إبهامه مع أصابعه الأخرى، ولن تكون له قشرة دماغية مستحدثة، تجعله يكتب سطرأ، أو يعزف نغماً. ومن جهة أخرى، فإن تشابه تسلسلات DNA ليس مهماً هو الآخر. فتسلسلات DNA تتشابه أكثر من 98 في المئة مع تسلسلات DNA الشمبانزي. ومع هذا، فإن الشمبانزي - كالفأر - خضع لتطور موجه، جعله يختلف هو وأسلافه عن الإنسان، خليفة الله في الأرض (انظر المرجع 4، ص. 13 - 24). إن حدث الانفجار الأعظم، ونشوء القوى الطبيعية الأربع (إرادة الله)، وتأثيرها وفقاً لثابته الترابط  $Ka$ ، ومؤامة الثوابت الطبيعية لبعضها البعض تواؤماً أنيقاً تاماً، وجهت التطور ليصبح ذا معنى. فلولا خلق الإنسان لما كان لهذا الكون أي معنى. وفهم جينوم الإنسان يجب أن يتم - في رأينا - من خلال هذا المنظور، منظور الناحية الكيفية وليس بالمماثلة مع جينومات كائنات أخرى، لا من حيث عدد الجينات، ولا من حيث تماثل تسلسلات DNA، بل من حيث الكيف والتنوعية، ذلك أن جينوم الإنسان - كالإنسان نفسه - حدث متفرد، ليس له ما يماثله، ويشمل كامل تسلسلات DNA، أي ثلاثة مليارات نكليوتيد تقريباً.

أمأ في ما يتعلّق بالبروتيوم البشري، فيتمثل بعدد البروتينات، التي تشكل نمطه الظاهري phenotype؛ أي بنية الخلايا والنسج والأعضاء والأجهزة، ووظائفها. فالبروتيوم حصان الشغل في البيولوجيا (الحياة). ومع أن بروتيوم الإنسان يتألف وسطياً مما يقرب من 250 ألف بروتين نوعي، فإن هذه البروتينات، تختلف - على الأقل من حيث تراكيزها - من لحظة فيزيولوجية لأخرى. فبروتيوم الإنسان قبل تناول فنجان من القهوة، أو قبل الركض مدة خمس دقائق مثلاً، يختلف قليلاً أو كثيراً عما كان عليه قبل هاتين الحادثتين. كما أن هنالك بروتينات أساسية، توجد في الخلايا كافة، ضرورية لحياة هذه الخلايا، وليس لها علاقة مباشرة بوظائف هذه الخلايا. وهنالك أيضاً بروتينات تمايزية كمالية، تقوم بوظائف الخلايا، وليس لها علاقة مباشرة بعيوشية هذه الخلايا. إن من بين الأمور الأساسية المهمة، التي يتفرد بها البروتيوم البشري، السمات الآتية: أولاً. بنية القشرة الدماغية المستحدثة neocortex (الشكل 8.18). ثانياً. بنية حباله الصوتية، وبنية الحجيرة التي تتوضع فيها هذه الحبال. ثالثاً. البروتينات التي تسببت في سيره على قدميه فقط، وفي تحرر الطرفين العلويين. رابعاً. البروتينات التي سمحت لإبهامه أن يتقابل مع الأصابع الأخرى. فخلق الإنسان إنساناً بحدث متفرد تقوده القوى الطبيعية الأربع، معبراً عنها بثابته الترابط  $Ka$ ، وبالمؤامة الكاملة والأنيقة للثوابت الطبيعية، التي تقوم عليها قوانين العلم.





الشكل 18.8. مخطط ترميمي يمثل منظرًا علويًا لدماع الإنسان. لاحظ سيادة القشرة المستحدثة neocortex في ما يتعلق بالمساحة التي تشغلها هذه القشرة. وبالإضافة إلى القشرة المستحدثة هذه، فإن الإنسان يتفرد بثلاث جلال أخرى، تميزه كمخلوق، تُخلق ليكون خليفة الله في الأرض. وهذه الجلال الثلاث الأخرى هي: انتصاب القامة الذي حرر الطرفين العلويين، وتقابل إبهام اليد مع الأصابع الأخرى (تقابل أساسي لإنجاز أي عمل دقيق - الكتابة مثلاً)، وتبولوجية جوف الحنجرة وبنية حبالها إيهام اليد مع الأصابع الأخرى (تقابل أساسي لإنجاز أي عمل دقيق - الكتابة مثلاً)، وتبولوجية جوف الحنجرة وبنية حبالها

الصوتية (تبولوجية وبنية أساسيتان لتمفصل الأصوات ونطقها على شكل أحرف وكلمات يتميز كل منها عن بعضه بعضاً، أي نشوء اللغات وإمكان التخاطب الواعي). [عن (2003) 35 - 90 Klingler. C. La Recherche 366, وينصح المؤلف القارئ بالرجوع إلى هذه الدراسة القيمة لموضوع "الوعي" consciousness الذي يميز بآرقى أشكاله الإنسان، ويجعله مؤهلاً كي يكون على صورة الله ومثاله. لقد أتت هذه الجلال مجتمعة كلها في الإنسان تنويجاً للتطور الجزيئي الموجه ذي المعنى.





### 8. 1. 3. الأهمية التطورية لكل من RNA و DNA والبروتينات

مما لا لبس فيه أن الحياة بدأت بجزيء RNA، قبل ما يقرب من 4,2 مليار عام (انظر المرجع 4، ص. 242 - 258). ذلك أن هذا الجزيء، يستطيع أن يتنسخ (يتكرر) replicates، فينقل المعلومات من جيل لآخر. وهذا هو نمطه الجيني genotype. كما أن بوسعه أن يحفز catalyses معظم التفاعلات، التي تحفزها البروتينات. وهذا هو نمطه الظاهري phenotype. فجزيء RNA يجمع النمطين معاً: الجيني (الخاص بجزيء DNA)، والظاهري (الخاص بالبروتينات الإنزيمية). كما أنه جزيء رقمي digital، ذو إمكانات أكبر بكثير من جزيء مضاهي analogue. وتتزايد يوماً بعد يوم أهمية هذا الجزيء من حيث تمتعه بخصائص بيولوجية مهمة، لم يكن أحد يتوقع قبل سنوات قليلة وجودها. فهناك جينات خاصة بتسلسلات قصيرة من RNA، غير مُرمَّزة لأي بروتين، بما في ذلك جينات RNA الصُّغرى microRNA، وجزيئات RNA القصير الاعتراضي short interfering RNA (siRNA)، ذو الشريطة المزدوجة (حلزون مزدوج، يبلغ طوله ما بين 18 و 25 شفعاً من النكليوتيدات)، و RNA مضاد المعنى antisense. وهناك الإنترونات، التي تؤدي دوراً مهماً في حدوث التنامي السوي لأجنة الكائنات الحية ذات البنى المعقدة، وفي تنظيم عمل الجينات التقليدية<sup>72-65,7</sup>. وبطبيعة الحال، فإن التعبير عن النمط الجيني كرموز ليصبح نمطاً ظاهرياً، فيشكل بنى الكائن الحي، وينشئ وظائفه؛ أي تشكيل البروتينات - البروتيوم - لا يتم من دون التوسط الحميد bon office لأنواع RNA الثلاثة (mRNA و rRNA، و tRNA). وبالنظر إلى أن الحياة، بدأت بهذا الجزيء، واشتق منه - كما سنرى بعد قليل - جزيء DNA، ولأنه ينظم عمل الجينات التقليدية (أي المرمزة للبروتينات)، ويسهر على نظامية تشكل الجنين وتناميه، ويصحح أحياناً أخطاءها<sup>72-68</sup>، ولأن تركيب البروتينات لا يتم بدون وساطته، ولأنه قادر على تشكيل عرى وعقد ذات أشكال فراغية ثلاثية الأبعاد - تماماً كالبروتينات -، بالإضافة إلى رقمية الجزيء، وشكله الخطي، وبالنظر إلى احتواء الجزيء على النمطين الجيني (التنسخ)، والظاهري (التحفيز)، لهذه الأسباب كلها، وربما أخرى غيرها، فإننا نطلق على هذا الجزيء اسم سيد الحياة (سيد الخلية، أو سيد البيولوجيا) The master of biology.

إن جزيء DNA هو ماكنة تنسخ أو تكرر، لا يختلف في الجوهر عن الأوتوماتون automaton<sup>(\*)</sup> لـ "رينيه ديكارت"<sup>73</sup> (1596 - 1650) René Descartes، وعن آلة "غوتفريد فيلهلم لايبنتز" (1716 - 1746) Gottfried Wilhelm Leibniz، وعن ماكنة "آلان تورينغ" (1912 - 1954) Alan Mathison Turing<sup>(\*\*)</sup>،

\* يُروى أن "ديكارت" كان يشرح<sup>73</sup> لملكة السويد "كريستينا" Christina في القاعة الملكية، كيف أن جسم الإنسان مجرد آلة تلقائية وذاتية الحركة automaton، قادرة على التنسخ. فأومأت جلالته إلى الساعة الموجودة أمامها، قائلة: "تدبر أمرها في أن تنجب".

\*\* إن ماكنة "تورينغ" هي ماكنة تجريدية، تمثل كامل نظرية الأوتوماتا automata. كما تمثل عموماً القابلية الحسابية calculability. تسعى ماكنة "تورينغ" لأن تجسد الخوارزمية (التي تمثل بمتواليات من التعليمات، تعمل تسلسلياً على المعلومات، التي تم إدخالها، وقادرة في الوقت نفسه على تزويد الآلة - الجملة - بالنتائج؛ أي إنها قادرة ←



وعن حاسوب "يوهان - جان - فون نومان" (1903 - 1967)<sup>74</sup> Johann - John - von Neumann . وتجدر الإشارة إلى أن "فون نومان"، اقتبس كثيراً من أفكاره حول توليد (تنسخ) المعلومات في الحاسوب من آلية تنسخ DNA الخلية، ومن نسخ المعلومات الوراثية على شكل رموز في mRNA، وترجمة هذه الرموز إلى بروتين بوساطة الريبوزومات - أو الريبوزيمات - في الوقت الذي لم يكن يعرف فيه البيولوجيون كثيراً عن الآلية الجزيئية لهذه السيوررات؛ أي عن آلية عمل آلة إنشاء البروتين.

لقد تشكل جزيء DNA (أصلب جزيء بيولوجي عرفته الطبيعة، مما ساعد على قيام الهندسة الجينية - تقانة DNA المأشوب -، أساس المعالجة الجينية)، نتيجة إرجاع زمرة الهيدروكسيل  $\text{OH}^-$  ذات الشحنة السلبية في الكربون الثاني ( $\text{C}2$ ) للريبوز، فتحوّلت هذه الزمرة إلى هدرجين ( $\text{H}^-$ ) عديم الشحنة. إن زوال الشحنة السالبة لتلك الزمرة، وتحول الريبوز إلى ريبوز منزوع الأكسجين، مكّن شريطين من RNA مُرجع الريبوز، من أن تلتفا حلزونياً على بعضهما البعض. كما حل التيمين محل اليوراسيل كي تصبح التتامية أكثر تلاؤماً، وأصلب عوداً، بتشكيل رابطتين هيدروجينيتين بين الأدينين والтимين، وتشكل ثلاث روابط هيدروجينية بين الغوانين والسيتوزين في الجزيء الجديد ذي الحلزون مزدوج الشريطة؛ حلزون DNA؛ حلزون "واتسون - كريك" (الشكل 8.19).

إن التنافر السليبي بين الزمرة السالبة  $\text{OH}^-$  في الكربون الثاني ( $\text{C}2$ ) للريبوز، وبين زمرة الفسفات  $\text{PO}_4^{3-}$  شديدة السلبية والمرتبطة بالكربون الخامس ( $\text{C}5$ ) للريبوز، إن هذا التنافر في جزيء RNA (الذي لم يمكنه من تشكيل حلزون مزدوج طويل)، قد زال بسبب هذا الإرجاع للزمرة  $\text{OH}^-$  إلى  $\text{H}^-$  عديم الشحنة. إن هذا يفسر لماذا لم يستطع جزيء RNA أن يشكل حلزوناً مزدوجاً طويلاً؛ ذلك أن التنافر السليبي بين  $\text{OH}^-$  و  $\text{PO}_4^{3-}$  يحول دون ذلك. هذا، مع العلم بأن جزيء RNA، يستطيع أن يشكل حلزوناً مزدوجاً قصيراً، لا تتجاوز أشفاح أسسه المتتامة بضع عشرات، كما هي الحال في جزيء tRNA (انظر المرجع 4، ص. 235)، وكما هو شائع في جزيئات RNA القصير الاعتراضي siRNA، التي ذكرت منذ قليل. إن جزيء DNA إذاً هو مجرد ماكينة تنسخ ذات كفاية عالية.

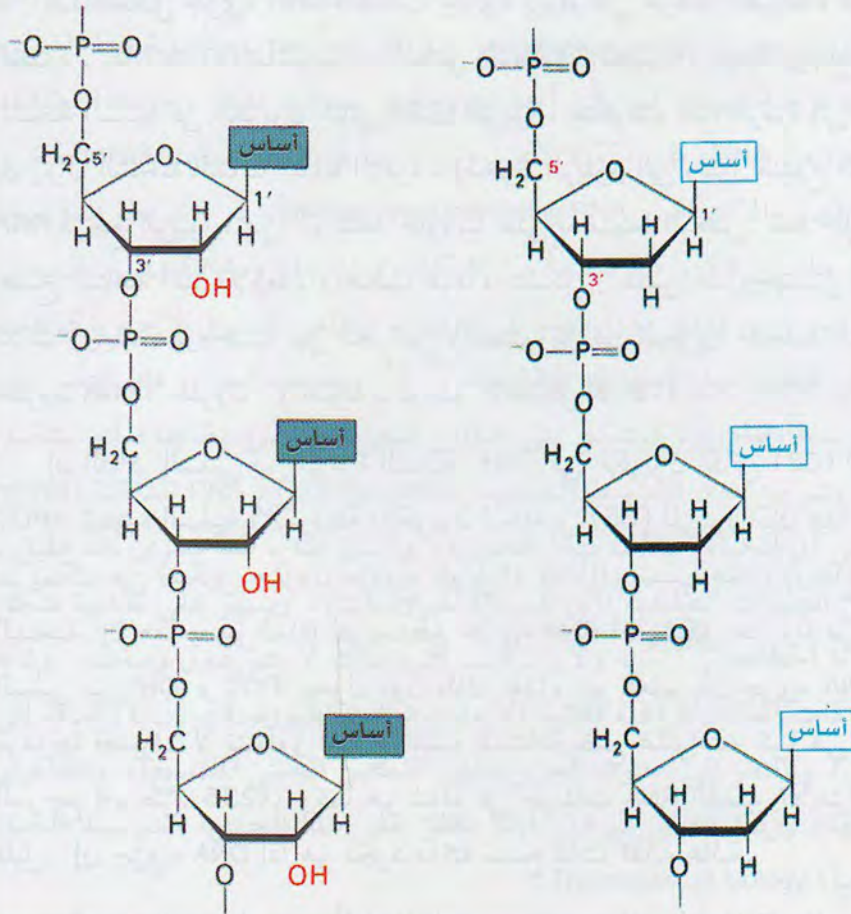
وظهرت البروتينات في أثناء التطور بعد بدء حياة عالم RNA، التي بدأت قبل ما يقرب من 4,2 مليار عام، حيث كان عمر الأرض قرابة 300 مليون عام. واستمرت هذه الحياة نحو 500 مليون عام، ذلك أن أقدم أحفوري (مستحاث)، يحوي DNA، يرجع إلى ما قبل 3 700 مليون عام. وتوسّطت البروتينات في ظهورها التطوري عالمي RNA و DNA. وكما ذكرنا غير مرة، فإن البروتينات، تشكل بنى أجسام الكائنات الحية، وتنجز وظائف خلاياها ونسجها وأعضائها؛ إنها حصان الحياة (البيولوجيا). إن جميع مظاهر الحياة (من التفكير، وأنواع الإحساس، ووظائف الحواس، وجميع أنواع الحركة، وتفاعلات الاستقلاب.. حتى النوم ونشوء الأحلام) منوطة كلها

← على التوالي). ويرى "تورينغ" أنه بالإمكان تصور شروط، يمكن معها تجريباً صنع ماكينة قادرة على إجراء حوار معمق مع الإنسان، بتوليدها معلومات، تحلل بوساطتها الرسالة التي تلقاها منه، وتجب عليها إجابة منطقية.





بالبروتينات. ويتألف جسمنا، كما سبق أن ذكرنا، من مئة ألف مليار خلية، كلها بُنيت من البروتينات، وتنجز البروتينات وظائف هذه الخلايا كلها. وتتوزع هذه الخلايا في ما يقرب من 800 نمط نسيجي، تتألف مما يقرب من 140 ألف نمط خلوي. ومنذ أن استطاعت حياة RNA أن تنشئ البروتينات، حتى سارعت إلى الإفادة منها. فشكل جزيء RNA معها معقدات أكثر كفاية، كالريبوزيمات (الريبوزومات)، وإنزيم التيلوميراز (الذي يغلق التيلوميرات telomeres)، أو القسيمات الانتهازية



الشكل 19.8. مخطط

ترسمي مقارن لصيغ ثلاثة نكليوتيدات من RNA (اليسار) بصيغ ثلاثة نكليوتيدات من DNA (اليمن). لاحظ وجود زمرة الهيدروكسيل (-OH) سلبية الشحنة في الكربون الثاني (C2) لريبوز RNA، وكيف تم إرجاعها (نزع الأكسجين) في ريبوز DNA (فأصبح منزوع الأكسجين). وبالنظر إلى وجود زمرة الفسفات  $PO_4^{3-}$  شديدة السلبية في الكربون الثالث (C3) للريبوز في كلا الحمضين، فإن جزيء RNA، ويسبب تنافر الشحنتين السلبيتين

المتجاورتين لكل من الهيدروكسيل والفسفات، لم يتمكن من تشكيل حلزون طويل مزدوج الشريطة (حلزون "واتسون - كريك")، مع أن RNA يستطيع - بسبب تشافع الأسس - أن يشكل جزيئات مزدوجة الشريطة، ولكنها تبقى قصيرة نسبياً (عشرات الأسس المتشافعة)، كما أنها غير مستقرة كيميائياً، وغير ثابتة فيزيائياً. أما جزيء DNA، وبسبب غياب الشحنة السلبية في الكربون C2 للريبوز - الذي أصبح مرجعاً، فتحوّلت الزمرة  $-OH^-$  إلى هدرجين (-H) عديم الشحنة - ومن ثم عدم وجود شحنة سلبية تتنافر مع شحنة زمرة الفسفات، فإن جزيء DNA يستطيع أن يشكل حلزونات مزدوجة، يبلغ طوله مئات ملايين أشفّاع النكليوتيدات (يُرجع إلى الشكل 6.9 حيث يبلغ عدد نكليوتيدات الصبغي البشري الثاني 255 مليون  $2.55 \times 10^8$ ) نكليوتيد. وكما ذكرنا غير مرة، فإن الصبغي يشكل بكامله جزيئاً واحداً متفرداً بتسلسلاته. وبدهي أن الصبغي البشري الأول يتألف (كجزيء واحد متفرد بتسلسلات نكليوتيداته) من عدد أكبر يفوق 255 مليون نكليوتيد. [عن المرجع 2، اليسار ص. 90، اليمن ص. 77].



للصبغيات، فلا تفقد هذه كينوناتها كبنى مستقلة، (انظر المرجع 4، ص. 246 - 258). وكذلك فعل جزيء DNA، فشكل معها مادة تنسخه، ونقصد بذلك الصبغيات، حيث ارتبط هذا الجزيء بأنواع الهستونات الخمسة (H1 و H2A و H2B و H3 و H4). وليست الريبوزيمات (الريبوزومات) والتيلوميراز، وكذلك المحولات الريبية، ومعظم مادة صبغيات الهدبيات Ciliata، بالإضافة إلى الفيروسات المغايرة، سوى شواهد قبور عالم RNA، الذي يبقى في عالمنا الحالي، عالم DNA والبروتينات، سيد الحياة (البيولوجيا)، بإشرافه على نشوء أسباب الحياة، والسهر على نظاميتها. ذلك أن عدد الجينات التقليدية (المُرْمَزة للبروتينات) في الإنسان على درجة من القلة، لا تساعد على تشكيل البنى المعقدة بدون دور أساسي، يؤديه جزيء RNA<sup>67</sup>.

## 8.2. تعريف المعالجة الجينية

يمكننا الآن، وبعد أن تعرفنا بإيجاز السمات الأكثر أهمية للجينوم البشري، أن نعرض إلى موضوع المعالجة الجينية، فنستهل ذلك بتعريف هذه المعالجة.

إن فكرة المعالجة الجينية gene therapy، نشأت كنتيجة طبيعية للنجاح الذي شهدته تجارب الهندسة الجينية genetic engineering، أو تقانة DNA المأشوب recombinant DNA في أواسط سبعينيات القرن الماضي، كما سبق أن ذكرنا. وابتكر تعبير "الهندسة الجينية" (وليس الهندسة الوراثية كما هو شائع خطأً)، وتعبير "مهندسٌ جينياً" genetically engineered من عملية هندسة الجينات وفق الحاجة، تماماً كما يضع المهندس مخطط آلة أو بناء ما. لقد أثار هذا النجاح المدهش حماس الباحثين من أطباء وبيولوجيين جزيئيين، وقدح مخيلتهم، وبخاصة اقتران هذا النجاح بتحقيق الثروة والشهرة. وتفكروا أنه إذا كان بالإمكان نقل جين من إشريكية قولونية لأخرى، فلماذا لا نصلح جيناً معيباً، يسبب مرضاً وراثياً، استعصى بطبيعته على كل علاج تقريباً؟ ولماذا لا نحور جيناً كائنات حية حيوانية، أو نباتية، لمنافع دوائية، أو غير ذلك؟ إن المعالجة الجينية هي في واقع الأمر شكل من أشكال التحوير الجيني genetic modification.

وتتمثل المعالجة الجينية بنقل جين سوي إلى نواة الخلية، كي يأخذ مكان جين معيب، عيبه ذو منشأ وراثي، يعبر عن نفسه بتركيب بروتين شاذ، يسبب المرض. فالجين المعيب لا يكون مريضاً، ولا يحدث بحد ذاته أعراضاً مرضية، إنما البروتين الشاذ هو المريض، لأنه يشكل بنية محددة، أو ينجز وظيفة معينة، تبدي أعراض المرض. ولا يُغترس الجين السوي عادة بمفرده، كما تغترس الكُلوة أو القلب، بل غالباً ما يغترس معه تسلسل، يعرف بالمحفض promoter، عادة يسبق الجين صُعداً؛ أي 3' ← 5'. والمحفض يُسرّع، كما سنرى، سيرورة الانتساخ، ويتفاوت بعده صُعداً عن نقطة استهلال الانتساخ تفاوتاً كبيراً، وغالباً ما يحوي التسلسل TATA، أو CAT (رموز الأسس)، وترتبط به عوامل الانتساخ transcription factors، التي تسبب تسريع عملية الانتساخ. كما يغترس أحياناً مع





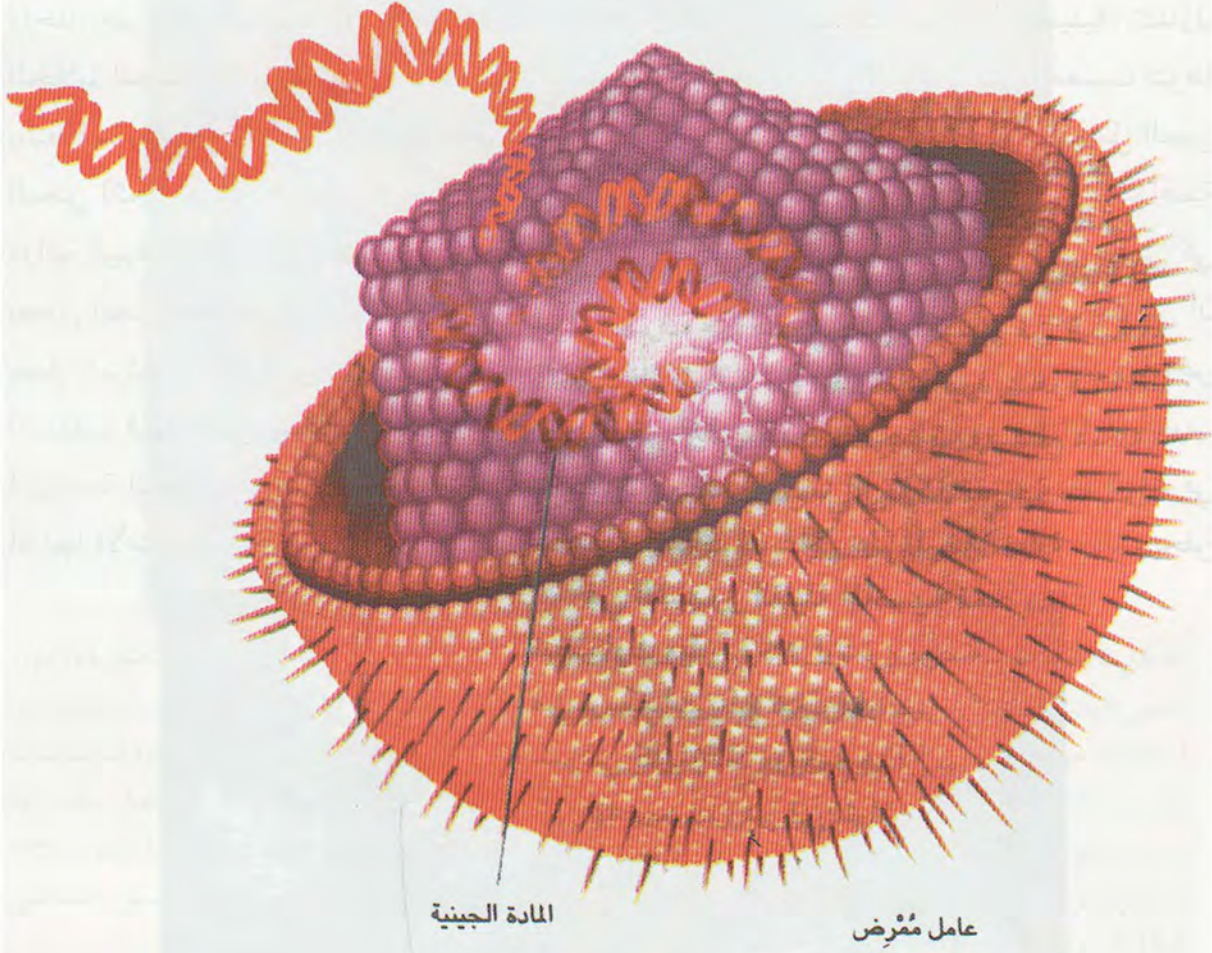
الجين السوي تسلسل آخر، يعرف بالمعزز enhancer، قد يكون قبل الجين السوي (أي صُعداً)، أو بعده (أي نُزلاً)، وأحياناً ضمن تسلسلاته الداخلية، كما يمكن أن يقع على صبغي آخر. والمعزز ينظم فعل المحضض من جهة، وينظم الانتساخ في نسج معينة، وفي مراحل محددة من مراحل تنامي الفرد.

وكما سيتضح من الجانب التطبيقي للمعالجة الجينية، فإن الجين نادراً ما يُدخل إلى الخلية كمجرد تسلسل من DNA، بل غالباً ما يكون محمولاً على حامل vector، قد يكون فيروساً، أو بلزيمياً، أو تقع نسخه ضمن حويصلات ليبيدية (شحمية)، يعرف الواحد منها بالليبوزوم liposome (الجسيم الشحمي). ولقد شاع كثيراً استعمال الفيروسات كحوامل، إنما بعد تعطيل قدرتها على التكاثر (الشكل 20.8). وبالنظر إلى أن تسلسلات DNA في الحامل تغرز نفسها في DNA الخلايا المعالجة، فإن هذه التسلسلات الحاملة الغريبة، تحور جينوم الخلية المضيفة، كما تحور جينات معينة الكائنات المحورة جينياً (genetically modified organisms) (GMO). فالمعالجة الجينية - كما سبق أن ذكرنا - هي حالة خاصة من التحوير الجيني للكائنات الحية الحيوانية (genetically modified animals) (GMA)، وللكائنات الحية النباتية (genetically modified plants) (GMP). ويتم في الكائنات المحورة جينياً انتقال أفقي horizontal transmission (أي خارج النوع) إذا أتى جين التحوير من كائن حي لا ينتسب إلى نوع الكائن الحي المحور. خلافاً للانتقال العمودي vertical transmission (أي ضمن النوع)، الذي يحدث من خلال التوالد الطبيعي للكائنات الحية. وبالنظر إلى أن تسلسلات DNA الحامل، الذي غالباً ما يكون فيروساً، ستغرز نفسها ضمن تسلسلات DNA الخلية المضيفة، فإن المعالجة الجينية ستصبح، بطبيعة الحال، شكلاً من أشكال الانتقال الأفقي للجينات، أمر ينطوي - كما سنرى - على مخاطر مختلفة.



الشكل 20.8. القسم A. مخطط ترسمي للحوامل vectors التي استعملت في المعالجة الجينية. إذ يربط الجين العلاجي بالحامل (بعد تعطيل الجينات المسؤولة عن التكاثر إذا كان فيروساً) بتقنية الهندسة الجينية. [عن T. "فريدمان"، "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 14، العدد 4، إبريل (نيسان)، ص. 47 (1998)].



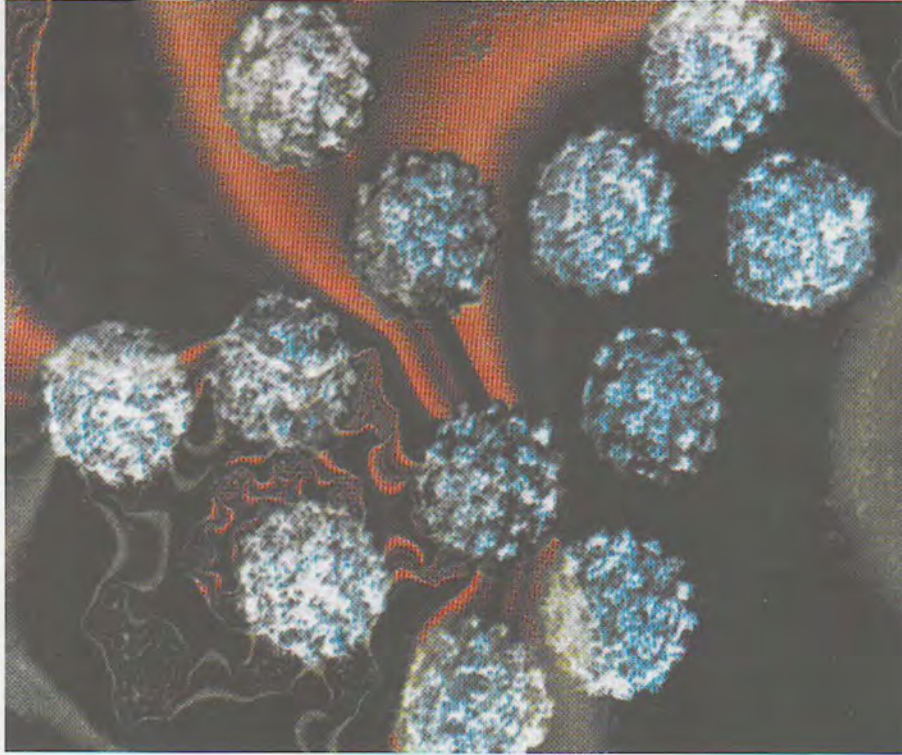


الشكل 8.20. القسم B. مخطط ترسمي لبنية فيروس عام مادته الوراثية DNA (الحلزون المزدوج الذي رُسم خارجاً من لب الفيروس). لاحظ أشواك (مستقبلات) القفصية capsid (محفظة الفيروس). وغالباً ما استعملت الفيروسات - وبخاصة المغايرة منها التي مادتها الوراثية RNA - في المعالجة الجينية، إنما بعد تعطيل جينات تكاثرها. كما استعملت الفيروسات الغدية adenoviruses، وهي غير ممرضة، ومادتها الجينية DNA. واستعملت أيضاً الفيروسات المغايرة retroviruses، كالفيروس HIV المسبب للإيدز أكثر من غيرها (انظر الشكل 8.20.D). [عن Weiner, D. H. and Kennedy, R. C. Sci. Am. July, 50 - 57 (1999)].



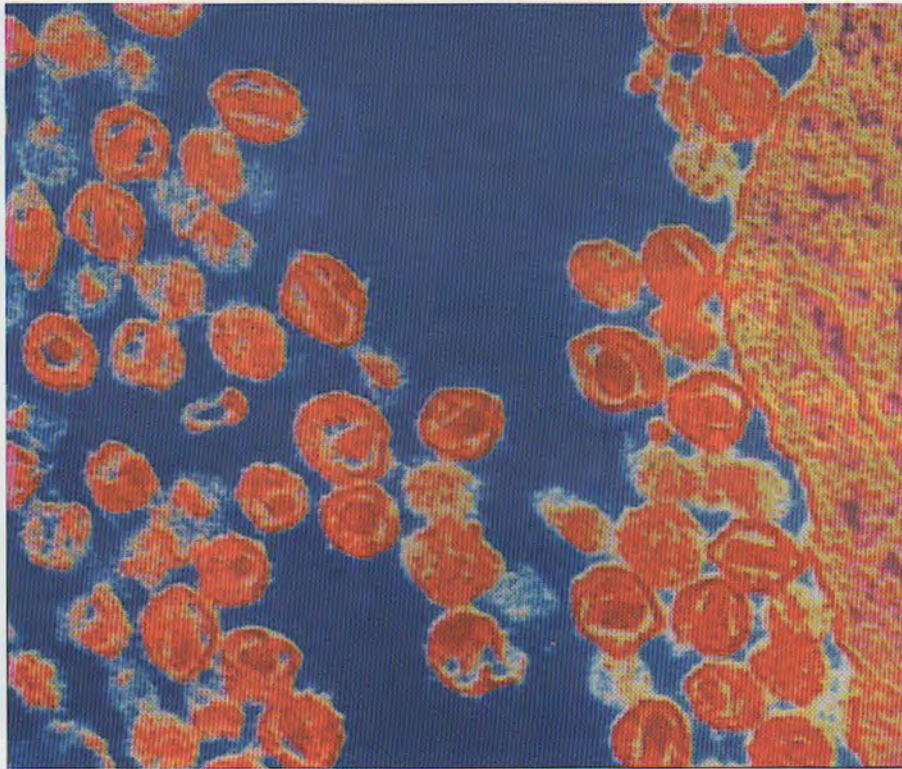


لقد رأينا الإشارة إلى الكائنات المحورة جينياً بمعرض التعريف بالمعالجة الجينية، لأن تقنيتي المعالجة الجينية، وتحويل الكائنات الحية جينياً، إنما تقومان من حيث المبدأ على أساس نظري واحد، هو التآشب المماثل homologous recombination، مع العلم أن المعالجة الجينية، تتناول الخلايا الجسدية، في حين أن إنشاء كائنات محورة جينياً، يتناول البيوض التي أخصبت لتوها بالنطاف. ويتم في إنشاء الكائنات المحورة جينياً حقن بلزמיד جرثومي مُهندس جينياً، ليحمل الجين المعني (كجين هرمون النمو، أو جين الإنترفيرون، أو جين مضاد الترسين ألفا؛ بروتينات ذات أهمية دوائية كبيرة، لكنها توجد عادة في دم الثدييات بتراكيز منخفضة جداً). كما أن البلزמיד يُهندس كي يحمل أيضاً محضراً قوياً، غالباً ما يكون ذا أصل فيروسي. هذا، بالإضافة إلى تسلسل يفترض أن يعمل كمرشد أو دليل، يوجه (نظرياً) البناء الجيني gene construct إلى المواقع المحتملة، التي يفترض أن ينغرز فيها ضمن تسلسلات DNA البويضة المخصبة. وهكذا، فلقد تم في تقانة DNA المأشوب (الهندسة الجينية) الحصول على أبقار ونعاج، تزيد كتل اللحم فيها مرتين تقريباً على ما يوجد في أقرانها الأسوياء، وعلى فئران يزيد حجمها مرتين تقريباً على حجم نظرائها غير المعالجة، وذلك بحقن



الشكل 20.8. القسم C. صورة بالمجهر الإلكتروني الناقل transmission لفيروس الورم الحليمي papilloma. يمكن استعمال هذا الفيروس، الذي أصبح بالإمكان زرعه بأعداد كبيرة، في تحضير لقاح مضاد لعدد من السرطان (سرطان عنق الرحم خاصة). [عن - 10, no. 6, 11, Biotech News Internal. vol. Note, (2005) P. 3].





الشكل 8.20. القسم D. صورة بالمجهر الإلكتروني الناقل transmission لجزء من سطح خلية تائية (الأصفر الوردي، أقصى اليمين) مخموجة بفيروس عوز المناعة البشري (HIV) human immunodeficiency virus، العامل المسبب لمتلازمة عوز المناعة البشري (AIDS acquired immunodeficiency syndrom، الإيدز). لاحظ غزارة الجسيمات الفيروسية (الدوائر الحمراء غير المنتظمة)، التي تشكل ضمن الخلية التائية، وتبرعم بكثرة على سطحها لتنفصل - لغزارتها - عن سطح الخلية وتصبح في الوسط. لاحظ أيضاً كيف أن لب الفيروس وقفيصته (محفظته) capsid أخذوا الملون بكثافة بسبب وجود البروتينات في اللب (الإنزيمات خاصة)، والبروتينات السكرية في القفيصة. قارن هذا الشكل بالشكلين A.19.4، وE.20.4. [Note, Biotech News Internal. vol. 9, no. 2, 3-4, P. 19 (2004)].

جين هرمون النمو growth hormon (الشكل 8.21). كما تم الحصول على نعاج، يحوي حليبها تراكيز من بروتين مضاد التربسين ألفا alpha - antitrypsin، أو الإنترفرون غاما تزيد ملايين المرات على التركيز السوي، وذلك بحقن جيني هذين البروتينين (الشكل 8.22). وكان يحقن بلزيميد يحوي تسلسل الجين المعني، ومحضضاً فيروسياً قوياً، وتسلسلاً يحوصر flanks البناء الجيني المحمول على البلزيميد. ويتم الحقن في سليفة النواة الذكرية male pronucleus، قبل اندماجها بسليفة النواة الأنثوية female pronucleus. ويعمل التسلسل المحوصر flanking (وقد يكون تسلسلاً لجين، يقترن بالجين المعني)، على تعريف هذا الجين بمواقع الغرز insertion المحتملة. فعندما نستعمل جين هرمون النمو الخاص بالجُرذ، محمولاً على بلزيميد جرثومي، بغية الحصول على أبقار ونعاج ذات نمو مفرط، فنكون قد أصبحنا في سيرورة الانتقال الأفقي للجينات، التي تتغير تغيراً كلياً مع ما يتم في الطبيعة (ما عدا الجراثيم، التي تلوّثها أحياناً جينات فيروسية). وهذه هي حال المعالجة الجينية من حيث المبدأ..



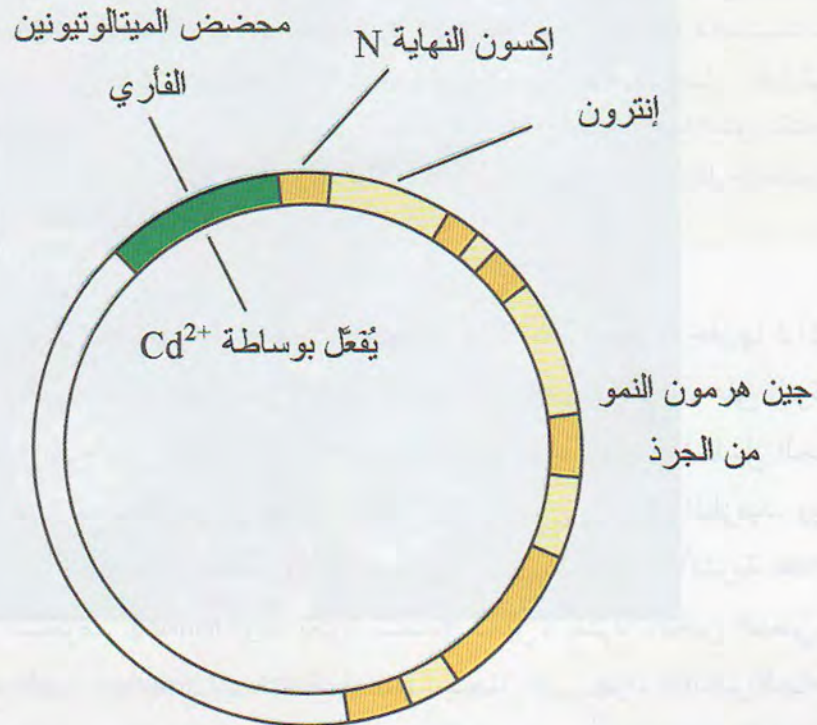


الشكل 8. 21. القسم A. صورة لفأرين أحدهما (الأيسر) محور جينياً، حقن في البيضة المخصبة التي كونته جين هرمون النمو، فتنامى إلى فأر عملاق، يزن مرتين تقريباً أكثر من وزن شقيقه السوي (الأيمن). [عن المرجع 13، ص. 161].



الشكل 8. 21. القسم B.

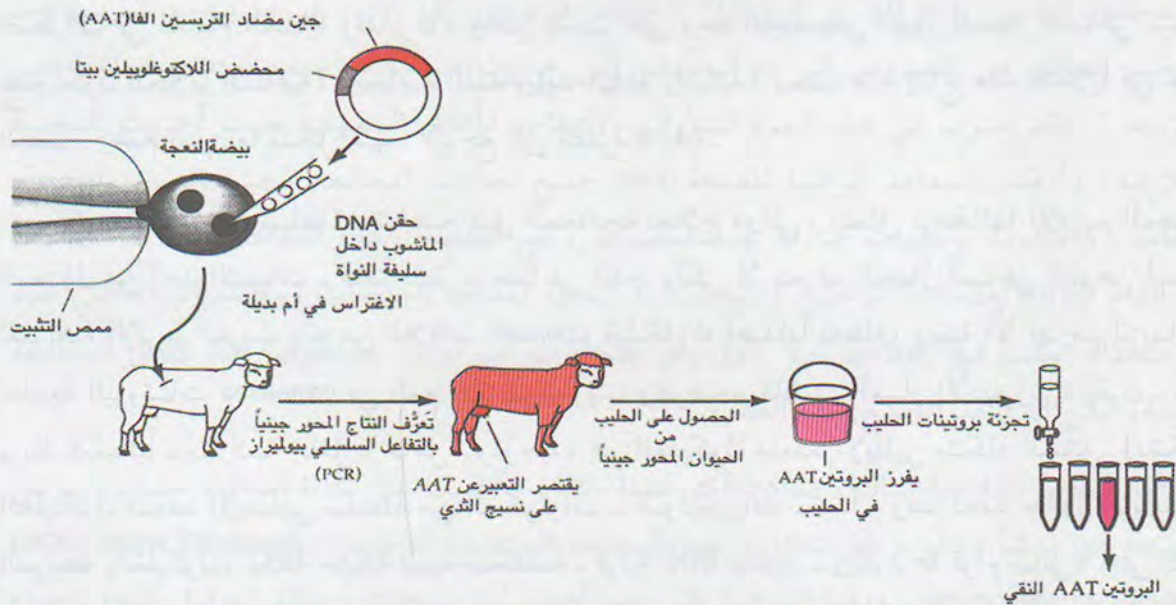
مخطط ترسمي لبناء جيني أنشأ بدءاً من أحد البلزميدات الذي غرز فيه جين هرمون النمو للجُرذ (الأصفر)، ومحضض جين الميتالوتيونين للفأر (الأخضر) (الميتالوتيونين بروتين تنشئه خلايا الكبد بتحريض من المعادن الثقيلة - وبعضها سام، الكدوميوم مثلاً - فيحتجزها الميتالوتيونين الغني بالحمض الأميني البستئين، ليخلص الجسم من تأثيرها السام). لقد غرز هذا المحضض إلى



جانب جين هرمون النمو. ويمكن تفعيل محضض الميتالوتيونين بإضافة أحد المعادن الثقيلة، كأيونات الكدوميوم  $Cd^{2+}$ . [عن المرجع 13، ص. 161].



أمّا في ما يتعلق بالنباتات المحورة جينياً، فكان الهدف من إنشائها اقتصادياً وغذائياً. ويتم عادة في هذا التحوير جعل النبات مقاوماً للهوام (يرقات الحشرات والديدان التي تتغذى على الأجزاء المختلفة للنبات)، بغية زيادة المحصول. ويتم هذا التحوير بنقل جين يركب ذيفاناً بروتينياً ساماً للهوام، يعرف بالذيفان Bt (من اسم الجرثوم "باسيليس ثرنجينسيس" *Bacillus thuringiensis*)، إلى خلايا النبات كلها. إن وجود هذا الذيفان في أعضاء النبات كافة يحمي هذه الأعضاء من يرقات الحشرات، ومن الديدان، لأنه يقتلها. وهكذا حوّرت جينياً نباتات عديدة ذات أهمية غذائية واقتصادية (كالذرة والكلوزا والأرز الذهبي - الذي أدخل في بنيته صباغ الكاروتين الأصفر - والقمح والصويا..)، تحمل جين الذيفان Bt، الأمر الذي أدى إلى زيادة المحاصيل زيادة مرقوقة. أمّا في ما يتعلق بالانعكاسات البيئية والأخلاقية لاستعمال هذه الكائنات المحورة جينياً، فيمكن الرجوع إلى المرجع 4، ص. 401 - 418.



الشكل 22.8. مخطط ترسمي يوضح مراحل تقنية الحصول على نعجة محورة جينياً بهدف إنتاج بروتين دوائي مهم صيدلانياً. لقد استعمل في هذا الشكل (كمثال) الجين الخاص بإنتاج البروتين مضاد الترسين ألفا alpha antitrypsin (AAT). يُؤشَب الجين (الأحمر) المُرْمَز (المكود) لهذا البروتين في بلزميد الإشريكية القولونية مثلاً، ويؤشَب معه المحضض الخاص بجين ألبومين الحليب (اللبن) lactalbumin أو الكازئين (الرمادي). يحقن البناء الجيني الذي تمّ إنشاؤه على النحو السابق في بيضة الغنم التي تمّ إخصابها للتو. تغترس البيضة المخصبة المحورة جينياً في رحم أم هيئت للحمل (أم بديلة foster mother). يمسح عندئذ DNA خلية من خلايا النعجة الوليدة بوساطة التفاعل السلسلي للبوليميراز (PCR)، ثم يتم التأكد بتقنية تبصيم ساوزرن (يرجع إلى الشكل A.3.3) من وجود البناء الجيني المأشوب (تنجح عادة تجربة واحدة من بضع مئات التجارب). عندما تصل النعجة المحورة جينياً سن البلوغ، وتحمل، فإن الجين المؤشَب المُرْمَز (المكود) لبروتين مضاد الترسين ألفا يُفَعَّل من قبل محضض جين ألبومين الحليب (اللبن) في غدة الثدي للنعجة التي وضعت وليدها. ويكون الحليب (اللبن) المفروز محتوياً على مضاد الترسين ألفا (أو أي بروتين دوائي آخر) بتركيز يفوق ملايين المرات (أكثر من 30 غراماً في اللتر) تركيزه في الحليب (اللبن) الطبيعي. [عن Gilbert, S. F. "Developmental Biology" Sinauer Associates Inc. Publishers, Sunderland, Massachusutts, P. 379 (1994)].





### 3.8. تاريخ المعالجة الجينية

مع أن ثقافة DNA المأشوب؛ أي الهندسة الجينية؛ أبتكرت في مطلع سبعينيات القرن الماضي، فإن أول "تجربة" في المعالجة الجينية، تمت في العام 1990. لقد أجرى هذه التجربة العلاجية "F. W. أندرسون" F.W. Anderson<sup>75,76</sup>، وتناولت فتاة في الرابعة من عمرها، هي "آشتي دوسيلفا" Ashanti Desilva، تعاني من مرض وراثي وخيم يعرف بعوز إنزيم دي أميناز الأدينوزين adenosine deaminase deficiency (ADA)؛ أي عوز الإنزيم نازع زمرة الأمين من نكليوتيد الأدينوزين. [إنزيم تصنيفه EC3. 5. 4. 2.، يحفز بالحلمهة - أي يفصم جزيئاً مركباً إلى جزيئين بدخول جزيء ماء، حيث يذهب  $H^+$  - إلى أحد الجزيئين، و  $OH^-$  - إلى الجزيء الآخر -، بنزع زمرة الأمين من الأدينوزين، ليتشكل إنوزين وامونيا  $(NH_3)$ ، والإنوزين أساسي لابتناء الحموض النووية]. ويؤدي عوز هذا الإنزيم إلى اضطراب في انقسام الخلايا وتمايزها، ولكن يسبب على وجه التخصيص انهيار الجهاز المناعي نتيجة عدم تكون الخلايا المناعية، وبخاصة اللمفاويات التائية والبائية، بسبب عدم إنتاج هذه الخلايا في نقي العظم، وعدم تمايز ما تشكل منها. (يُرجع إلى الفقرة 4.4).

كانت "آشتي دوسيلفا"، تخضع قبل المعالجة لعلاج دوائي، يتمثل بإعطائها الإنزيم المُعوز المعزول من أحد الثدييات - غالباً البقر - حقناً في الدم. ولكي لا يتعرف الجهاز المناعي الموهن أصلاً للمريضة الإنزيم الغريب بأنه من اللاذات nonself، فيشكل له أضداداً تعطله، وبغية ألاّ تهاجم إنزيمات حلمهة البروتينات proteases في الدم الإنزيم الغريب وتقوضه، كان دي أميناز الأدينوزين، يُقرن - أي يربط كيميائياً - بمركب حامل وخامل بيولوجياً، هو الغليكول متعدد الإيتلين بشكله السائل. [يشكل الغليكول متعدد الإيتلين سلسلة من المكوثرات - البولييميرات - تبدأ، وفقاً لعدد جذور الإيتلين المرتبطة بالغليكول، بكتلة جزيئية نسبية منخفضة - قرابة 500 دالتون - ويكون ذا قوام سائل، حتى كتلة جزيئية مرتفعة - نحو 20 000 دالتون -، ويكون ذا قوام صلب. ويستعمل الغليكول متعدد الإيتلين في صنع محافظ الأدوية التي هي على شكل مسحوق، كالمضادات الحيوية]. ولقد استمر إغطاء الفتاة الإنزيم المقترن، قبل حقن جين إنزيم دي أميناز الأدينوزين وبعد ذلك، ولفترة طويلة. وبلغ عمر "آشتي" (الآن عام 2007) قرابة اثنين وعشرين عاماً، وتتمتع ظاهرياً بصحة جيدة. إن أسباب شفاء الأنسة "دي سيلفا" غير واضحة تماماً. أهو الإنزيم نفسه ذو المنشأ الخارجي، أم إنزيم الجين العلاجي، أم كلاهما؟ ولكن يمكن الاستنتاج من تجارب المعالجة الجينية اللاحقة، التي أجريت وكان مصيرها كلها الإخفاق، أن الإنزيم ذا المصدر الخارجي أدى دوراً حاسماً في بقاء على قيد الحياة "آشتي"، التي استهلكت بإكليل من غار، بحق أو بغير حق، تاريخ المعالجة الجينية.

لقد دفع هذا النجاح الظاهري لهذه التجربة العلاجية بالجين المعني، مع ما رافق ذلك من ضجة إعلامية، كثيراً من الباحثين كي يتبعوا النهج نفسه. وحدثت وفيات بقدر ما أُجري تقريباً من محاولات،



لكنها بقيت طي الكتمان، خلافاً لما تقتضيه الأمانة العلمية، وما تقتضيه تعليمات المعاهد الوطنية للصحة (NIH) National Institutes of Health. وهذا جانب من جوانب العلم السيء المعاصر.

أمّا التجربة العلاجية الثانية، التي حظيت بنصيب أوفر من الدقة، وذاع صيتها أكثر من سابقتها بسبب تسرب نتيجة إخفاقاتها - الذي ترافق مع موت المريض - إلى وسائل الإعلام، فتمت في أيلول (سبتمبر) من العام 1999، في معهد المعالجة الجينية التابع لكلية طب جامعة بنسلفانيا في الولايات المتحدة الأمريكية. أجريت التجربة العلاجية على شاب زنجي، هو "جس جلزبنغر" Jess Gelsinger<sup>77-79</sup>، ويبلغ من العمر 18 عاماً. لقد حقن هذا الشاب بالجين العلاجي محمولاً على فيروس غدي adenovirus (غير مؤذ عادة للجسم)، إنما بعد تعطيل جينات تكاثره. لقد تم تسريب infusion الفيروس الحامل في الدم مباشرة. ولكي تكون المعالجة "ناجعة"، يفترض أن يتم تسريب ما بين عشرة آلاف وعشرة آلاف مليار (ما بين  $10^4 \times 1$  و  $10^{13} \times 1$ ) جسيم فيروسي. لقد أدى، في ما يبدو، تسريب هذا التركيز العالي من الفيروس إلى دم المريض إلى حدوث صدمة مناعية، أودت بحياة "جس جلزبنغر". لقد تسرب في هذه المرة النبأ إلى الإعلام، فأغلق المعهد، حيث أجريت التجربة العلاجية، وأوقفت المعاهد الوطنية للصحة (NIH) جميع تجارب المعالجة الجينية التي تمولها هذه المعاهد، وأصدرت توجيهات صارمة بهذا الخصوص، مع العلم بأن هذه المعاهد كانت قد أصدرت منذ العام 1990 تعليمات للباحثين والمؤسسات البحثية (معاهد وجامعات ومستشفيات)، التي تفيد من منحها، تطلب فيها إعلامها أولاً بأول بأي إشكالات غير مواتية يصادفونها عند تطبيق المعالجة الجينية، لكن لم يأخذ الجميع بهذا الطلب.

أمّا التجربة العلاجية الثالثة، فكانت أكثر عمقاً ودقة، وأجريت على ثلاثة أطفال، مصابين بمرض مميت، ذي منشأ وراثي، هو متلازمة عوز المناعة المتضام الوخيم - (Sever Combined Immunodeficiency Syndrome) SCID. وبغية التوصل إلى فهم أعمق لما سيجري، فلقد تم قبل البدء بإجراء التجربة تحديد المواضع loci المحتملة لانغراز الجين العلاجي في سلاسل DNA. وحُمِّل الجين العلاجي على فيروس مغاير retrovirus، كفيروس عوز المناعة البشري من النمط 1؛ أي human immunodeficiency virus 1 (HIV-1)، العامل المسبب لما يقرب من 95 في المئة من متلازمة عوز المناعة المكتسب (AIDS) acquired immunodeficiency syndrome، إنما بعد إبطال فاعليته الخاصة بتكاثره. وأجريت التجربة في إحدى مستشفيات باريس (مستشفى "نيكر" Necker)، ونُشرت في عام 2000<sup>80</sup>. ولسوء الحظ، فإن الأطفال أصيبوا كلهم بمضاعفات، كان أهمها نمطاً خاصاً من أنماط ابيضاض الدم. وقضوا جميعاً في غضون ثلاثة أعوام<sup>81-84</sup>. ووفقاً للمعلومات المتوافرة، فإنه لم تجر أي تجربة جينية جديدة، مع العلم بأن كثرة من الباحثين ما تزال تأمل بإجراء تجارب ناجحة<sup>85،86</sup>، وهي منكبة على إجراء الأبحاث حول هذا الموضوع، كإدخال الجين العلاجي عن طريق إحداث مسم في غشاء الخلية بواسطة حزمة من الليزر<sup>87</sup>. ويأمل البعض استئناف التجارب قريباً<sup>81</sup>.



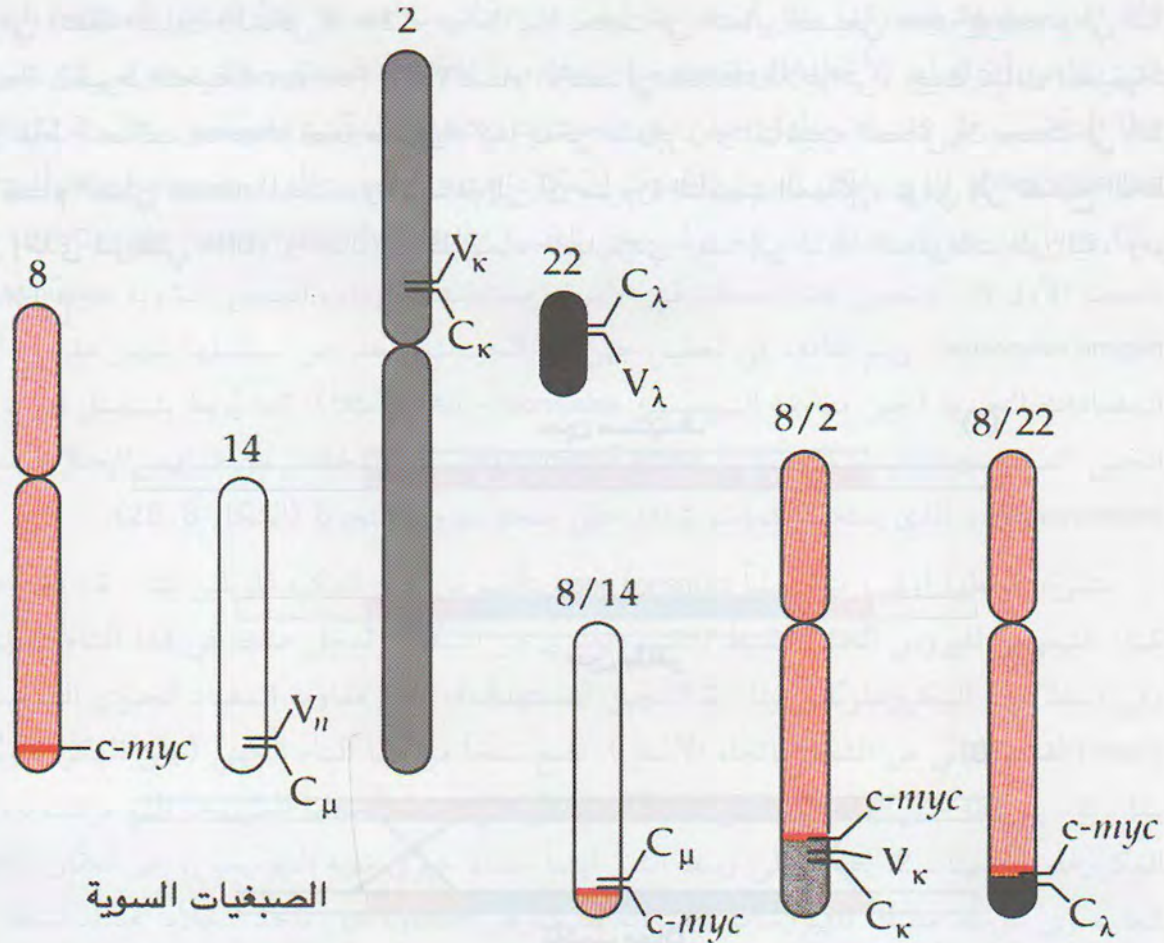


## 8. 4. الأساس النظري للمعالجة الجينية

كما سبق أن ذكرنا، فإن الهدف من إجراء المعالجة الجينية يتمثل بتصحيح خطأ موروث في تسلسل نكليوتيدات DNA جين من الجينات. فيؤدي هذا الخطأ إلى إنشاء بروتين شاذ، يسبب ظهور أعراض المرض. وبالنظر إلى أن كل واحد منا، يملك على الأقل نسختين من كل جين من الجينات - نسخة من الأم، وأخرى من الأب - فإن العيب يجب أن يتناول النسختين معاً كي يحدث المرض. أمّا إذا كانت هنالك نسخة واحدة سوية، والأخرى معيبة، فإن النسخة السوية ستشيء من البروتين السوي ما يكفي حاجة الجسم، فلا تظهر أعراض المرض. ويكون المريض في الحالة الأولى متمثل الزيجوت homozygous (أي ورث نسخة معيبة من والديه كليهما، ويكون إعرافياً؛ أي يُظهر أعراض المرض). أمّا في الحالة الثانية، فيكون متغاير الزيجوت heterozygous (أي ورث نسخة سوية من أحد الوالدين، وأخرى معيبة من الوالد الآخر، ويكون لا إعرافياً؛ أي لا يُظهر أعراض المرض). ويصبح الجين معيباً إذا ما طرأ تغير ما على تسلسل نكليوتيداته، وبخاصة ما يرمز (يكود) منها الحموض الأمينية، وحدات بناء البروتين. فنقول عندئذ إن الجين أصبح طافراً mutate (أي أصيب بطفرة mutation؛ تغير مفاجئ وحاسم). وغالباً ما تصيب الطفرة نكليوتيداً واحداً في ثلاثية مرمزة (مكودة) لحمض أميني، فتعرف عندئذ بالطفرة النقطية point mutation. وهذه هي حال فقر الدم المنجلي sickle cell anemia مثلاً، حيث تصيب الطفرة - كما سبق أن ذكرنا - الحمض الأميني السادس في السلسلة بيتا للغلوبين في جزيء الهيموغلوبين. إن معظم الطفرات هي طفرات نقطية، وإذا أصابت الأعراس، فتكون عندئذ طفرة منشئة، يمكن تتبع المسار الجغرافي لحاملها. وقد ينشأ الخلل في تسلسل النكليوتيدات نتيجة إزفاء translocation؛ أي انتقال قطعة بكاملها من صبغي لآخر، كما يحدث في ورم "بيركت" Burkett، الذي يصيب اللمفاويات البائية للجهاز المناعي (الشكل 8. 23). ويمكن للنكليوتيدات المرمزة (المكودة) للحموض الأمينية في الجين أن تختل أيضاً بسبب فقدان تسلسل طويل، أو قطعة بكاملها من الصبغي، وهذا ما يعرف بالخَبْن deletion؛ أي الحذف. ويحدث المرض أيضاً إذا ما تكررت رامزة (كود) ما لحمض أميني معين أكثر مما يجب. وهذه هي - كما سبق أن عرضنا - حال الحمض الأميني الغلوتامين في داء "هنتنغتون" Huntington، الذي تتكرر رامزته أكثر من أربعين مرة في حالة المرض، عوضاً عن 30 مرة تقريباً. وكما هو معروف، فإن نسخة إضافية من الصبغي 21 - وهو أصغر صبغيات الإنسان، وليس الصبغي 22، الذي هو أطول قليلاً من الصبغي 21، ولكن أُعطي الرقم 22 خطأً، بسبب عدم وضوح قطعة في الذراع p العلوي القصير، وذلك عندما تم ترقيم الصبغيات وفقاً لأطوالها، حيث تمت دراستها بواسطة المجهر الضوئي في خمسينيات القرن الماضي. وبسبب صغره، فقد يضل الصبغي 21 طريقه في أثناء الانقسام الانتصافي للبيضة، فتصبح محتوية على نسختين منه، وتأتي النطفة عند الإخصاب بالنسخة الثالثة. وهذا هو تثلث trisomy الصبغي 21، حيث يسبب وجود هذه النسخة الإضافية في الجين، ومن ثم في البالغ، متلازمة



"داون" Down Syndrom، أو ما يعرف بالمَغُولِيَّة mongolism، بسبب السمات المغولية للمريض. ويحدث التثلث عادة في الخلايا البيضية التي تنضج في حالات الحمل المتأخرة للمرأة، حيث تصبح الخلايا البيضية في المبيض هرمة موهنة.

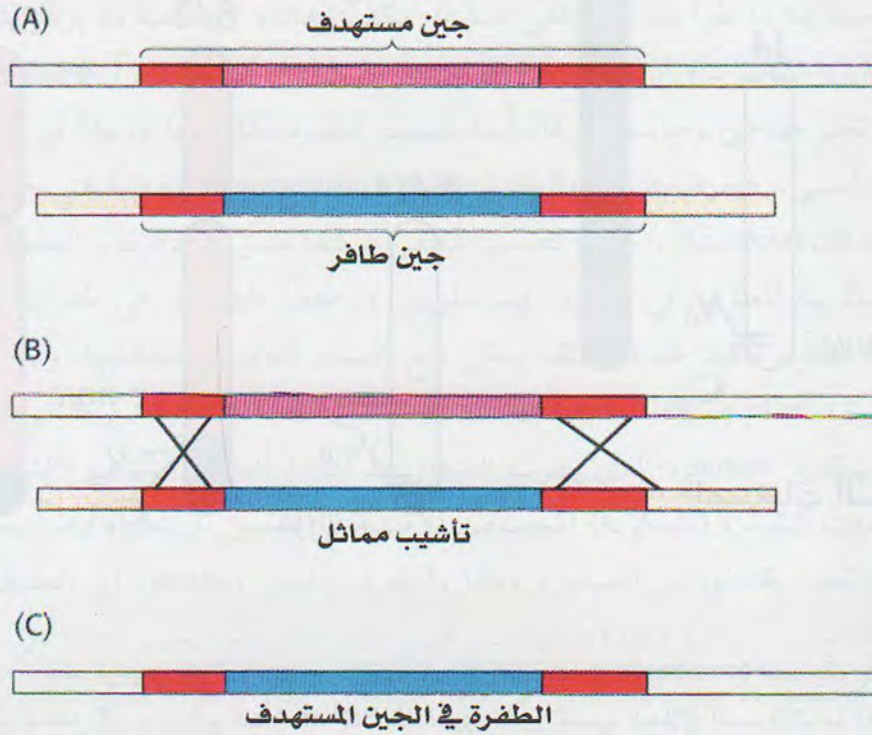


الشكل 8.23. مخطط ترسمي لثلاثة أنواع من الإزفاءات (الانتقالات) translocations الصبغية، يؤدي حدوث كل منها وعلى نحو مستقل إلى ورم "بيركت" Burkett اللمفاوي الذي يصيب الخلايا اللمفية البائية للإنسان. ففي كل حالة من الحالات الثلاث، يُزفَى (يُنقل) الجين *c-myc* الذي يوجد في الصبغي رقم 8 إلى ناحية المعزز enhancer لجين الغلوبولين المناعي (Ig) في الصبغيات البشرية ذوات الأرقام 2 و 14 و 22. يرمز Cu إلى السلسلة الثقيلة من الغلوبولين المناعي (IgM)، و C لأمدا و C كابا إلى جيني السلسلتين الخفيفتين لأمدا وكابا. وتجدر الإشارة إلى أنه أصطلح أن يُرمز إلى الجين بحرف صغير، فنكتب الجين *c-myc* والجين *p53* مثلاً، وإلى البروتين المرمّز (المكوّد) في الجين بأحرف كبيرة، فنكتب مثلاً *C-myc* و *P53*. [عن المرجع الوارد في الشكل السابق (8.22)، ص. 399].





وتصلح الخلية الخل في تسلسل النكليوتيدات، وبخاصة الطفرات النقطية، في أثناء انقسامها، بطرائق مختلفة، تستعمل فيها إنزيمات تصليح (DNA repairing enzymes) DNA. إن أهم هذه الطرائق هي التأشيب المماثل، التي سبق ذكرها. ويتم في هذه السيرورة تبادل قطع بين شريطي DNA (strands). ويشترط من أجل أن يتم هذا التبادل، أن تشارك الشريطان عدداً كافياً من النكليوتيدات في طرفي منطقة التبادل (الشكل 24.8)، تماماً كما يحدث في التعابر الصبغي crossing-over في أثناء مرحلة الخيوط الشخينة Pachytene من الانقسام الانتصافي meiosis للأعراس، حيث تتبادل الصبغيات في نقاط التصلب chiasma قطعاً متساوية. كما يمكن للتعابر، أو للتأشيب المماثل أن يحدث في أثناء الانقسام الفتيلي mitosis للخلية. وبالإضافة إلى أن سيرورة التأشيب المماثل، تؤدي إلى تصليح الخطأ في إحدى شريطي DNA، وأحياناً في كليهما، فإنها تؤدي أيضاً إلى تبادل المعلومات الوراثية، ومن ثم التنوع.



الشكل 24.8. مخطط ترسمي يبين آلية التعطيل (التمزيق) disruption الجيني بسيرورة التأشيب المماثل homologous recombination (A). تُبنى نسخة طافرة من الجين التي يتوجب تعطيلها (تمزيقها) مع الحفاظ على بعض التماثل مع الجين السوي (الأحمر). فعندما يدخل الجين الطافر الغريب في خلية جذعية جنينية، يحدث التأشيب في ناحيتي التماثل (B). وبذلك يحل مكان الجين المستهدف السوي الجين الطافر الغريب (C)، ونقول عندئذ إنه تم تعطيل (تمزيق) الجين السوي. فإذا ما تم غرز الخلية المحورة جينياً في جنين الفأر، فإننا نحصل على فأر لا يوجد فيه الجين السوي. [عن المرجع 13، ص. 162].



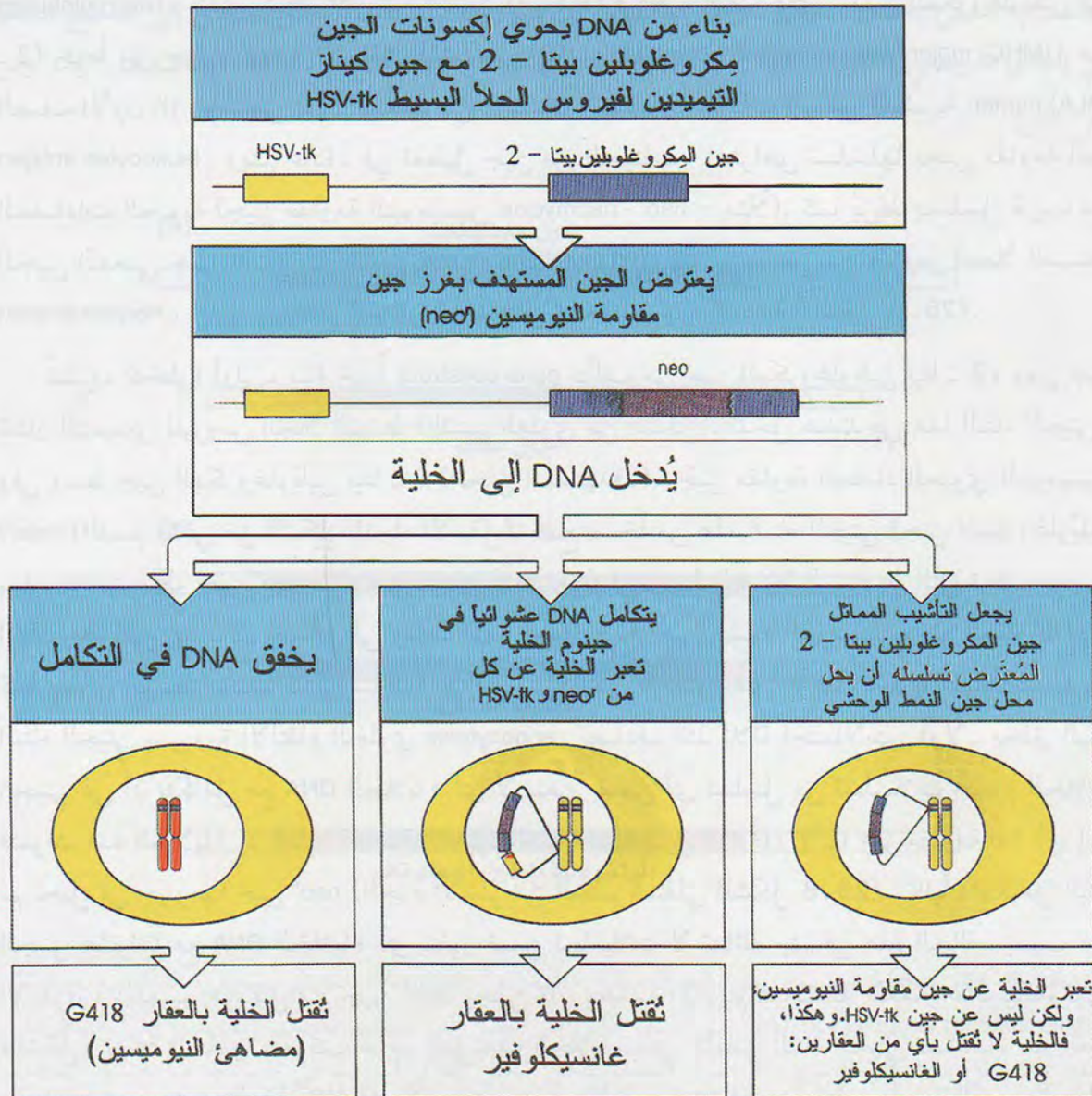
وتمثلت أولى التّقنيات التي استعمل فيها التّأشيب المماثل، بسيرورة تعطيل knock out جين من الجينات، بتمزيق disruption أحد إكسوناته، وذلك بغرز تسلسل نكليوتيدي في وسط الإكسون. فإذا حدث ذلك، فإن البروتين المرّمز (المكوّد) في الجين، سيكون غائباً، فيتم عندئذ استنتاج وظيفة الجين المعطل. ثم استعمل التّأشيب المماثل، كما سبق أن ذكرنا، في إنشاء الكائنات المحورة جينياً (GMO) لأغراض سبق ذكرها. وكما سبق أن عرضنا أيضاً فإن التّأشيب المماثل يُعدّ أساس المعالجة الجينية التي يفترض أن تصلح الأخطاء الوراثية. وبغية تبسيط مبدأ التّأشيب المماثل، فإننا سنعرض إلى سيرورة هذا التّأشيب في تقنية تعطيل جين من الجينات، كجين المِكروغلوبولين بيتا - 2 (beta - 2 microglobuline)، الذي يشكل البروتين المرّمز (المكوّد) في هذا الجين (أي بروتين المِكروغلوبولين بيتا - 2) جزءاً من جزيء معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) major histocompatibility complex؛ من الصف الأول (I). ويسمى هذا المعقد في الإنسان مستضد الكريات البيض البشرية (HLA) human leukocytes antigen. ويتم عادة، في تعطيل جين من الجينات، اعتراض تسلسلها بجين مقاومة أحد المضادات الحيوية (جين مقاومة النيوميسين neomycine - neo<sup>r</sup> - مثلاً). كما يُربط بتسلسل قريب من الجين المعني جين كيناز التيميدين (tk) thymidine kinase، المستخلص من فيروس الحلاّ البسيط *Herpes simplex*، الذي يستعمل كمؤشر شاهد على صحة سيرورة التجربة (الشكل 25.8).

نُشئ، كخطوة أولى، بناءً جينياً gene construct يتألف من جين المِكروغلوبولين بيتا - 2، ومن جين كيناز التيميدين لفيروس الحلاّ البسيط (القسم العلوي من الشكل). نُدخل عندئذ في هذا البناء الجيني، وفي وسط جين المِكروغلوبولين بيتا - 2 (الجين المستهدف)، جين مقاومة المضاد الحيوي النيوميسين (neo<sup>r</sup>) (القسم الثاني من الشكل باتجاه الأسفل). نضع نسخاً من هذا البناء الجيني (جين المِكروغلوبولين بيتا - 2؛ يتوسطه جين neo<sup>r</sup>؛ ثم جين كيناز التيميدين) في وسط الخلايا المزروعة التي تتركب بروتين المِكروغلوبولين بيتا - 2. يضاف إلى وسط النمو أيضاً مضاد حيوي شبيه النيوميسين، هو العقّار G418. كما يحوي الوسط مضاداً للفيروسات، هو الغانسيكلوفير gancyclovir. تأخذ الخلايا عندئذ نسخاً من البناء الجيني بسيرورة الالتقام الخلوي endocytosis. نصادف آنث ثلاثة احتمالات. أولاً. يخفق البناء الجيني في أن يتكامل مع DNA الخلايا؛ أي لا ينعزّز ضمن أي تسلسل من تسلسلات جينوم الخلايا. فتموت هذه الخلايا؛ إذ يقتلها المضاد الحيوي شبيه النيوميسين G 418، لأنها غير مقاومة له؛ أي إنها لم تجبل في جينومها جين neo<sup>r</sup> (الجزء الأيسر من القسم السفلي للشكل 25.8). ثانياً. يتكامل البناء الجيني عشوائياً مع DNA الخلايا؛ أي ينعزّز ضمن تسلسلات لا تماثله. يتم في هذه الحالة، بسبب هذا الانغراز، التعبير عن كل من جين neo<sup>r</sup> وجين tk. يحلمه الإنزيم tk عندئذ العقّار غانسيكلوفير، فيتشكل، نتيجة الحلمة، مركب سام، يقتل هذه الخلايا، التي كملت البناء الجيني تصادفياً، مع العلم بأنها نجت من فعل العقار G 418، لأنها عبرت عن الجين neo<sup>r</sup> (الجزء الأوسط من القسم السفلي للشكل 25.8). ثالثاً. يتكامل البناء الجيني تكاملاً صحيحاً مع DNA الخلايا بالتّأشيب المماثل؛ أي إن البناء الجيني، ينعزّز مكان جين المِكروغلوبولين بيتا - 2، كما ينعزّز في أي موقع له تسلسل مماثل.





إن هذا التكامل وهذا الانغراز، يشمل جين المِكروغلوبولين بيتا - 2، الذي يمزقه جين  $neo^r$ ، كما يشمل - بطبيعة الحال - جين  $neo^r$ ، ولكن يُسقط جين tk، لعدم وجود تسلسل في الموقع الصحيح من DNA من جهة، ولبعده من جهة أخرى من الجين المستهدف، وربما لضخامة حجم تسلسل الجين tk، وحجم تسلسل وصلة الربط، حيث يستحيل وجود تسلسل متكامل معه (الجزء الأيمن من القسم السفلي للشكل). تصبح الخلايا عندئذ عيوشة، قادرة على الاستمرار في الانقسام، وغير قادرة على تركيب البروتين مِكروغلوبولين بيتا - 2 بسبب تعطل جينه. ذلك أنها مقاومة للعقار G 418، لأنها تعبر عن الجين  $neo^r$ ، ولا تشتمل على جين tk، فتنجو من سمية كلا العقارين.



الشكل 25.8. مخطط ترسمي يبين سيرورة التأشير المماثل ذات الآلية الجزيئية الغامضة. وتُعد سيرورة التأشير المماثل أساس المعالجة الجينية، إذ يحل جين سوي (تماماً بعكس التعطيل - التمزيق - الجيني، يُرجع إلى الشكل 1



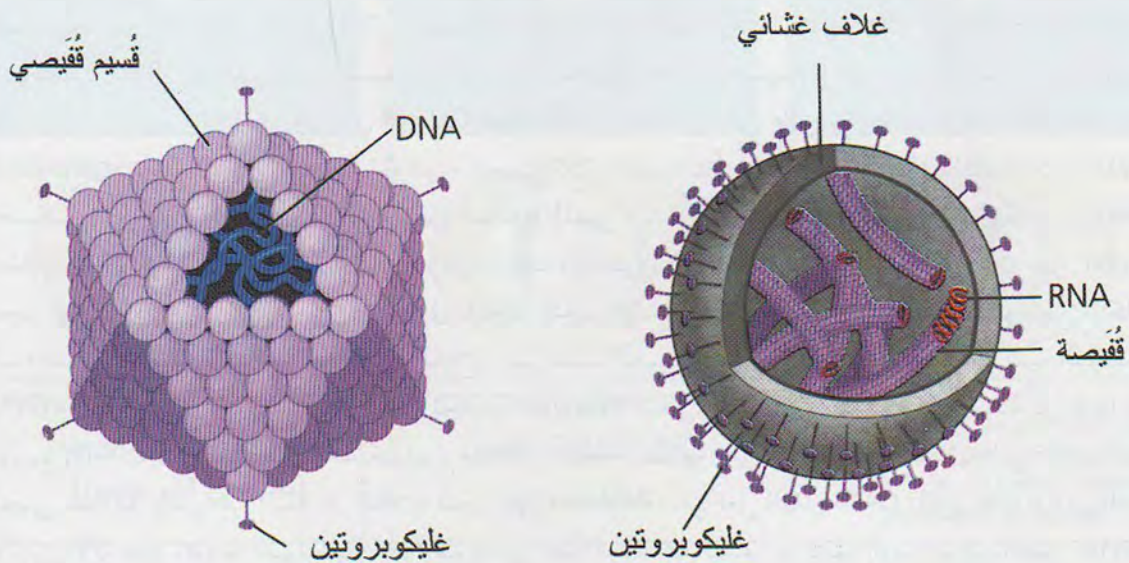
← (السابق 24.8) مكان جين معيب (طافر، أو مُزفي - منقول إلى ناحية أخرى - أو مخبون deleted؛ أي محذوف كلياً) بغرض تصليح الأخطاء الجينية المسببة للأمراض الوراثية. وسواء في حالة التعطيل (التمزيق) الجيني، أو في حالة تصليح جين معيب، علينا أن نتأكد أن السيروورة (التعطيل أو التصليح) قد تمت فعلاً. لذا، فإن هذا الشكل مكرس لهذه الناحية العملية والتقنية التي تُثبتنا دونما لبس أن السيروورة قد تمت فعلاً وعلى نحو صحيح. لنفترض أننا نرغب في إجراء تأشيب مماثل يُعطّل (يمزق) - والطريقة صحيحة تماماً، والخطوات هي نفسها في حال تصليح جين معيب - جين الميكروغلوبولين بيتا 2 microglobuline 2؛ جزيء متمم يرتبط بجزيء أكبر هو معقد التوافق النسيجي الكبير من الصف الأول (MHC1). [انظر، من أجل بنية جزيء - MHC1 بما في ذلك جزيء الميكروغلوبولين بيتا 2، الشكل 8.9 من المرجع 4. انظر أيضاً، من أجل تفاصيل أوفى عن الاستجابة المناعية وأهمية الصنفين MHC1 و MHC2، المرجع 4، ص. 298 - 303. و MHC (معقد التوافق النسيجي الكبير) هو اختصار للتعبير [major histocompatibility complex]. ننشئ إذاً لغرض التعطيل هذا بناء جينياً يتألف من جين الميكروغلوبولين بيتا 2، ومن جين كيناز التيميدين HSV-tk لفيروس الحلاّ البسيط *Herpes simplex* (القسم العلوي من الشكل). [إن إنزيمات الكيناز - حرفياً المحركة - تربط زمر الفسفات  $PO_4$  - بالجزئيات، فترفع الطاقة الحرة المفيدة المنتجة للعمل للجزيء المفسفر، أو لجلمة التفاعل. إنها تعمل بعكس إنزيمات الفسفاز التي تنزع جذر الفسفات من الجزئيات، فتخفض الطاقة الحرة المفيدة المنتجة للعمل للجلمة. فنقول إن إنزيمات الكيناز تقلل - بالمعنى الترموديناميكي - أنتروبية الجلمة (أي تقلل من سوء توزيع المادة). بينما نقول عن إنزيمات الفسفاز إنها تزيد من أنتروبية الجلمة (أي تزيد من سوء توزيع المادة). أما في ما يتعلق بفيروس الحلاّ البسيط فهو عادة فيروس حميد، يوجد على سطح أعضاء التناسل للإنسان، وينتقل إلى الشفاه في حالات أخماج معينة فيتسبب في تشكل حويصلات صغيرة. ويصبح خطراً إذا انتقل - دائماً بالتماس أو بالتلوث بوساطة الإفرازات الخمجية - إلى العين، أو إذا وصل السحايا أو الدماغ. ويضم جنس الحلاّ عشرات الأنواع من الفيروسات الحلثية]. نغرز عندئذ في هذا البناء الجيني، وفي وسط جين الميكروغلوبولين بيتا 2، جين مقاومة المضاد الحيوي النيوميسين neomycin (الذي يمكن الحصول عليه بشرط البلميدات بوساطة إنزيم تقييد معين). ويُشار إلى الجين بالرمز  $neo^r$  (القسم الثاني - المتوسط - من الشكل باتجاه الأسفل). إن هذا التعطيل (التمزيق) لجين الميكروغلوبولين بيتا 2 لا يؤثر في سيروورة التأشيب المماثل. نضع نسخاً من هذا البناء الجيني ثلاثي الجينات: جين الميكروغلوبولين بيتا 2، يتوسطه - يمزقه - جين مقاومة النيوميسين  $neo^r$ ، ثم جين كيناز التيميدين، في وسط يحوي الخلايا المستهدفة، كما يحوي مضاداً حيوياً شبيهاً بالنيوميسين، رمزه G418. ويحوي الوسط أحياناً مضاداً خاصاً يقضي على الفيروسات هو الغانسيكلوفير ganciclovir. تأخذ الخلايا عندئذ نسخ البناء الجيني ثلاثي الجينات، فنصادف، والحال كذلك، ثلاث حالات احتمالية: الحالة الأولى (القسم السفلي من الشكل، أقصى اليسار): يخفق البناء الجيني في التكامل مع DNA الخلايا، فتتموت هذه الخلايا كلها بسبب وجود المضاد الحيوي G428 في الوسط من جهة، ولأن جين  $neo^r$  لم ينجبل في بنية DNA كي يُفَعَّل من جهة أخرى. الحالة الثانية (القسم السفلي من الشكل، الجزء المتوسط): يتكامل البناء الجيني عشوائياً (تصادفياً) مع DNA الخلايا. يتم عندئذ التعبير الجيني عن كل من جين مقاومة شبيه النيوميسين G418، وجين كيناز التيميدين HSV-tk. تحلّمه hydrolyse (تحل - تقوض - بدخول جزيء ماء في التفاعل) الإنزيم (HSV-tk) عندئذ العقار غانسيكلوفير، فيتشكل، نتيجة الحلمة، مركب سام يقتل الخلايا التي كملت البناء الجيني تصادفياً. وغني عن البيان أن الخلايا تنجو، في هذه الحالة، من فعل العقار G418 (الذي فتك بها في الحالة الأولى) لأن جين مقاومة النيوميسين  $neo^r$  عبرت في هذه الحالة عن نفسها بتركيبها إنزيم يقوض العقار G418. الحالة الثالثة (القسم السفلي من الشكل، أقصى اليمين): يتكامل البناء الجيني تكاملاً صحيحاً بسيروورة التأشيب المماثل. ويشمل هذا التكامل، بطبيعة الحال، جين الميكروغلوبولين بيتا 2 المعطل (التمزق بجين  $neo^r$ ) الذي يحل ←





← مكان الجين السوي، فلا ينتج الفأر مثلاً الذي جُبلت في جنينه الخلية (أو الخلايا) ذات التكامل الصحيح البروتين ميكروغلوبيولين بيتا 2، ويكون جهازه المناعي معطلاً تقريباً. كما يشمل هذا التكامل بداهة جين مقاومة النيوميسين  $neo^r$ ، فتتجو الخلية (أو الخلايا) من فعل العقَّار G418. أما الجين HSV-tk، فتُسبَّع من التكامل لعدم وجود تسلسل في DNA الخلية متمم لتسلسلها. إن عيوشية الخلايا في الحالة الثالثة ترجع إذاً إلى حلمة (تدرك) العقَّار G418 بسبب فاعلية الجين  $neo^r$ ، وإلى استبعاد الجين HSV-tk. ويتم في المعالجة الجينية إنشاء بناء جيني (غالباً) بواسطة فيروس عوز المناعة البشري -HIV-، أو بالفيروس الغدي، بعد تعطيل جينات تكاثرهما)، يأخذ فيه الجين السوي (غير المعطل بداهة) محل جين الميكروغلوبيولين بيتا 2 المعطل في هذه الدراسة. [عن Janeway, C. A. et al. "Immuno - Biology", Elsevier Science Ltd, Garland publishing, New York (1999)].

أمّا في المعالجة الجينية، وكما كنا عرضنا سابقاً، فغالباً ما يُحمَّل الجين العلاجي على فيروس، عُطلت جينات فاعليته التكاثرية، وأحياناً يُعطى الجين العلاجي على شكل DNA عارٍ. ومن بين الفيروسات التي استعملت، كما سبق أن ذكرنا، الفيروسات الغدية، وشبه الغدية، والمغايرة (الأشكال 26.8، 27.8، و 28.8). وتأخذ الخلايا المعالجة البناء الجيني، وكذلك حامله، إما بالالتقام الخلوي، أو بالنفوذ المباشر عبر الغشاء البلزمي بتقنية إحداث المسام كهربائياً electroporation، أو بقذفه داخل الخلية بواسطة المسدس الجيني gene gun، أو كما يتم حالياً بتطوير إحداث مسم في غشاء الخلية بواسطة حزمة دقيقة من الليزر البنفسجي<sup>87</sup>. هذا، وسنعرض لهذه الجوانب التطبيقية في الفقرة التالية. ولكن يمكن القول فوراً إن السبب الأساسي في إخفاق تجارب المعالجات الجينية، التي أجريت حتى الآن، إنما يرجع إلى عدم التكامل (الانغراز) الصحيح للجين العلاجي في موقعه الملائم بسيرورة التأشيب المماثل لأسباب سنأتي على ذكرها في ما بعد.

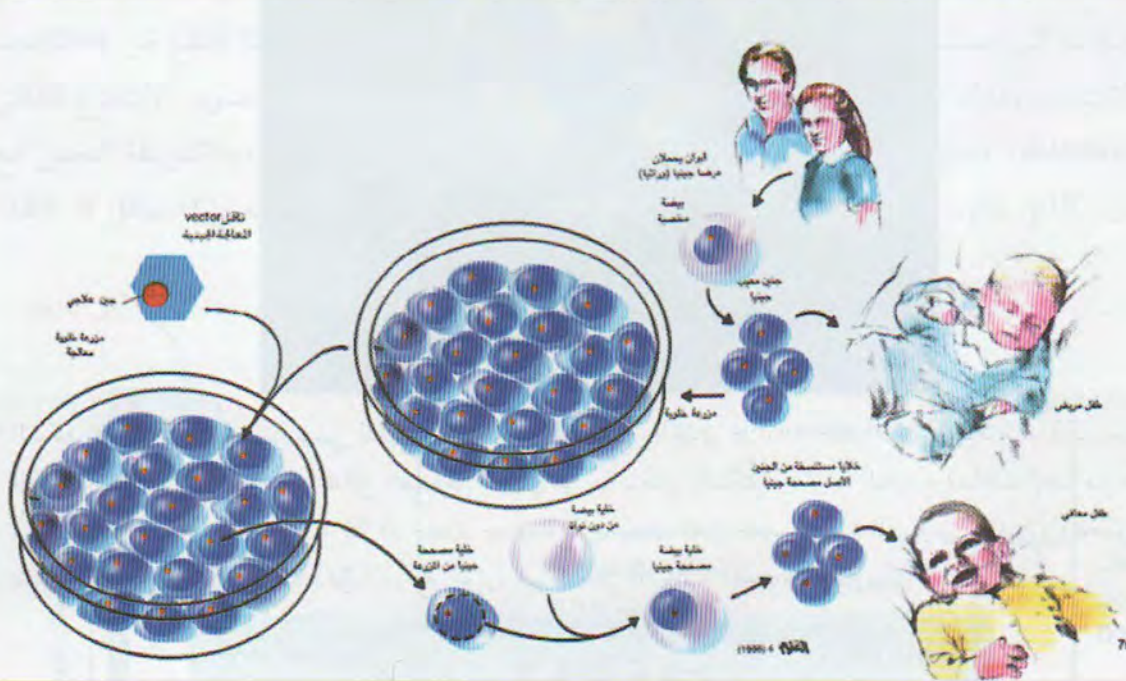


الشكل 26.8. مخطط ترسمي لفيروس غدي adenovirus (اليسار). يتميز هذا الفيروس الذي استعمل في معالجة<sup>١</sup>



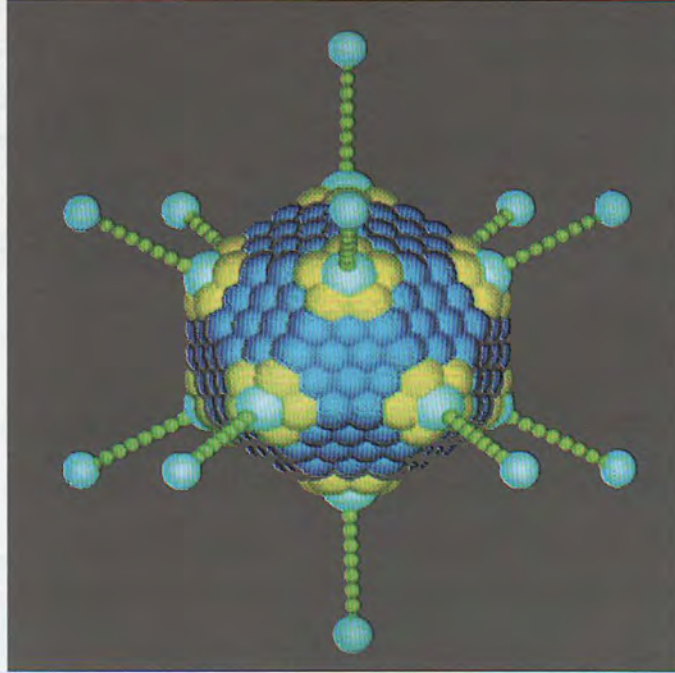


← "جس جلزينغر" Jess Gelsinger (انظر النص) بشكله المتعدد السطوح polyhedral حيث تبرز من ذروات تلاقي كل ثلاثة سطوح لُقفيصته capsid (محفظته) شوكية مميزة. كما يتميز بضخامة جينومه من DNA، ومن ثم بإمكان تحميله شدة ضخمة من DNA. وتتألف قُفيصته (ككل الفيروسات) من بروتينات سكرية [عن Campell, N. A. and Reece, J. B. "Biology", Benjamin Cummings, San Francisco, P. 330 (2006)]. يُرجع إلى الشكل 20.8 القسم A، وانظر أيضاً الشكل 30.8 القسم B. لقد أوردنا مع هذا الشكل مخططاً ترسيمياً لفيروس النزلة الوافدة influenza (اليمن) بغرض المقارنة مع هذا الشكل، ومع الشكل 28.8.

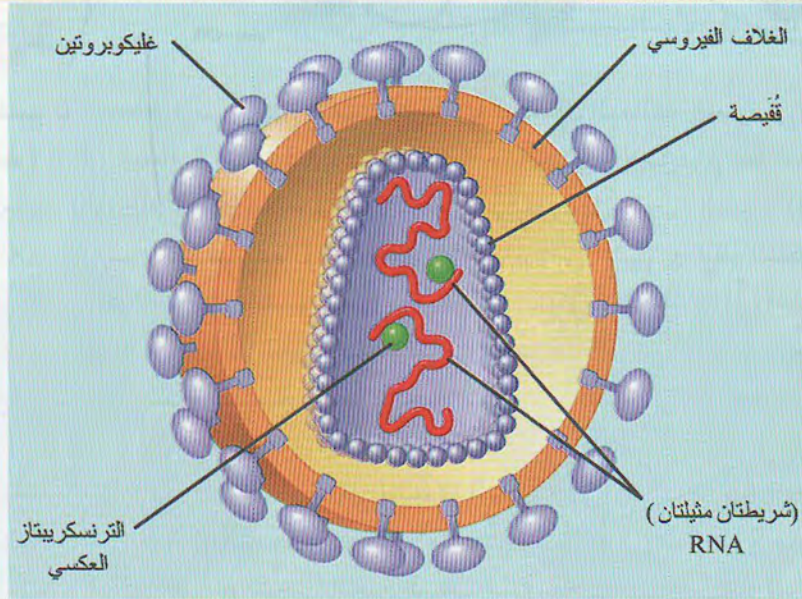


الشكل 26.8. القسم B. مخطط ترسمي يبين كيف يمكن نظرياً استعمال المعالجة الجينية في الاستنساخ البشري التوالدي (انظر الفقرة 3.9، وبخاصة 3.9.1). إذ يمكن للمعالجة الجينية والاستنساخ معاً أن يحولا نظرياً طفلاً مريضاً إلى طفل معافى. فالزوجان اللذان هما متماثلتي الزوجات في ما يتعلق بالجين المعيب (إن كلاً من الوالدين يحمل نسخة عن الجين المعيب، كما هي الحال في والدي الطفلة "بريتاني أبشير" - انظر الشكل 4.9 القسم B وC)، ينجبان دائماً تقريباً أطفالاً مرضى (القسم العلوي الأيمن من الشكل). فإذا ما تمّ زرع خلية معيبة أخذت من مضغة مريضة، نتجت عن بيضة مخصبة للوالدين، فستشكل مزرعة من هذه الخلايا المريضة نتيجة انقسامها (القسم العلوي من الشكل). يتم عندئذ نظرياً تصحيح نسختي الجين المعيب في خلية من هذه الخلايا المريضة بضرورة التأشيب المماثل. ثم تُؤخذ بيضة من الأم (قبل الإخصاب بداهة)، وتُنزع نواتها، وتُغترس مكانها إما كامل الخلية التي تمّ تصحيحها جينياً (إذا كانت ذات حجم صغير نسبياً)، أو نواة هذه الخلية. تغترس عندئذ الكيسة الأريمية الناتجة عن تشطر البيضة ذات النواة المصححة في رحم الأم، فتتنامى تخلياً إلى طفل سوي معافى (القسم الأيمن السفلي). وتجدر الإشارة إلى أن تصحيح نسختي الجين المعيب بضرورة التأشيب المماثل يتم - كما عرضنا غير مرة - بإضافة نسخ كثيرة جداً من الناقل حامل الجين السليم (فيروس غدي أو مغاير عادة بعد أن يتم تعطيل جينات تكاثره). إن الخلايا المريضة المزروعة تأخذ الفيروس (أو الناقل الحامل) إلى داخلها بضرورة الالتقام الخلوي (يُرجع إلى الشكل 24.4، القسم B). [عن S. ميرسكي و J. ريني، "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 14، العدد 4، إبريل / نيسان، ص. 70 - 71 (1998)].





الشكل 27.8. مخطط ترسمي للفيروس المرافق للفيروس الغدي associated adenovirus، أو الفيروس شبه الغدي. ومع أن هذا الفيروس يماثل الفيروس الغدي في ما يتعلق بالشكل وبطبيعة الجينوم (تتألف أيضاً من DNA) وبكونه غير مؤذ عادة للإنسان، إلا أن حجم جينومه أقل ضخامة من حجم جينوم الفيروس الغدي، ويُحمَل عادة بتسلسلات قصيرة من DNA. [عن المرجع الوارد في الشكل 14.8. القسم A، ص. 43].

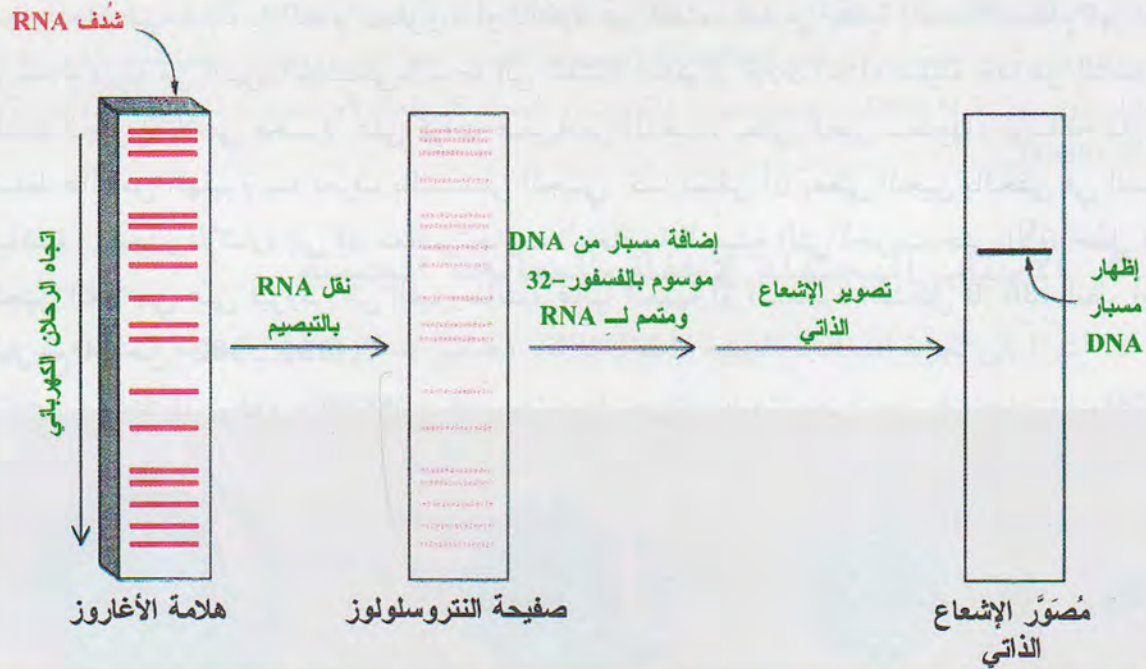


الشكل 28.8. مخطط ترسمي لفيروس عوز المناعة البشري (HIV). قارن هذا الشكل بالشكل 19.4 القسم A، وبالشكل 20.8 A و D، وبالشكل 20.4 القسم E. [عن المرجع الوارد في الشكل 26.8، ص. 336]. قارن هذا الشكل أيضاً بالقسم الأيمن من الشكل 26.8 باعتبار أن للفيروسين جينومين من RNA (الفيروسات المغايرة).



## 5.8. التطبيق العملي للمعالجة الجينية

يتم في المعالجة الجينية استفراد نسخ من الجين العلاجي بتقنية ذات مراحل متعددة. يكسّر (يحلمه) أولاً حلزون DNA المزدوج بأحد إنزيمات التقيد، الذي غالباً ما يتألف موقع تقييده (تعرفه) من ستة نكليوتيدات. يتم عندئذ تعرف الجين العلاجي بتبصيم ساوزرن southern blotting، حيث تعزل شدف (كسر) DNA بالرحلان الكهربائي electrophoresis على هلامة من عديد الأكريلاميد. تُبصم الكسر من الهلامة إلى صفيحة من النتروسولولوز، ثم تُضاف مسابير probs من DNA (قطع من DNA ذات تسلسلات معروفة)، موسومة بالفسفور  $^{32}\text{P}$  المشع. تطبق عندئذ تقنية تصوير الإشعاع الذاتي autoradiography، فيظهر الجين المطلوب على شكل عصابة عاتمة نتيجة تنامية شريطة الجين مع المسبار، الذي يكون تسلسل نكليوتيداته متمماً لجزء من تسلسلات الجين المعني (الشكل 29.8).



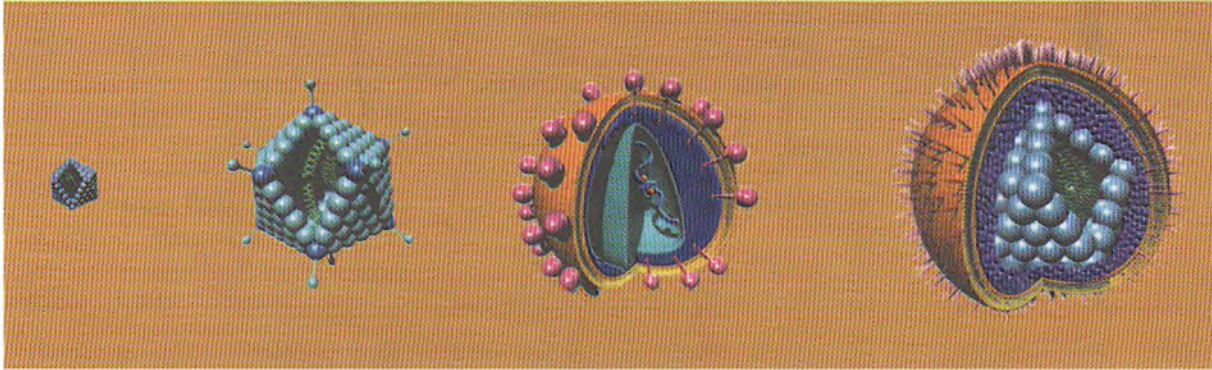
الشكل 29.8. مخطط ترسمي يبين مراحل تقنية تبصيم نورثرن northern blotting، الذي هو (التبصيم) تقنية مضاهي تماماً لتبصيم ساوزرن southern blotting (يُرجع إلى الشكل A.3.3)، إنما عوضاً عن عزل شدف من DNA التي تعزل بتبصيم ساوزرن، فإن تسلسلاً نوعياً من RNA الرسيل (mRNA) يستفرد أيضاً بالرحلان الكهربائي، ليتم تعرفه بمسبار من DNA موسوم بالفسفور  $^{32}\text{P}$  المشع بتقنية تصوير الإشعاع الذاتي على صفيحة النتروسولولوز (يُرجع إلى شرح الشكل A.3.3). ثم تُضخّم عصابة مسبار DNA التنامي مليارات المرات بالتفاعل السلسلي للبوليميراز (PCR) بهدف سلسلة كامل الجين الذي انتسخ عنه mRNA المعنى. ومع أن تبصيم ساوزرن سمي باسم الباحث الذي ابتكره "إدوين ساوزرن" Edwin Southern، فإن تبصيم نورثرن سمي نزوياً مقابلة مع تبصيم ساوزرن. كما أن هنالك تقنية سُميت أيضاً للظرافة بتبصيم وسترن western blotting، يتم بواسطتها تعرف كمية ضئيلة جداً - كما هي الحال في الكشف عن أضداد فيروس عوز المناعة البشري (HIV) في مصل الإنسان - بوسم المستضد ←





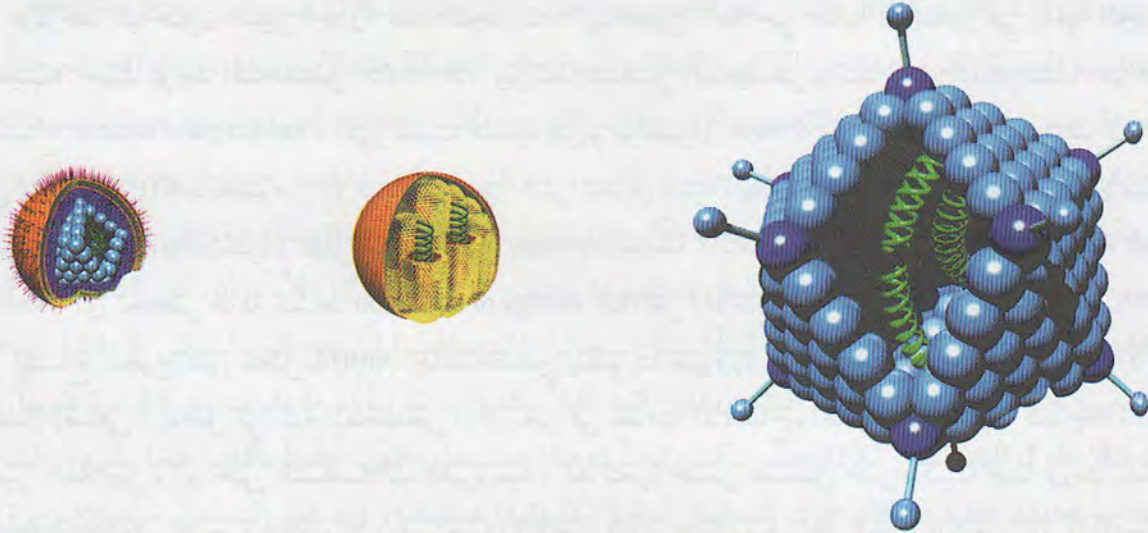
← (الفيرس أو بروتيناته السكرية التي تشكل قفيصته capsid (محفظته) بنظير مشع، وإضافة المستضد إلى الأضداد (المصل)، ثم إجراء الرحلان الكهربائي، وإظهار المعقد النوعي مستضد - ضد بالتصوير بالإشعاع الذاتي. [عن المرجع 2، ص. 121].

كما يمكن تثبيت أنواع من mRNA على صفيحة النتروسلولوز، وإضافة شدف من DNA موسومة بالفسفور - 32، فترتبط بالتامة أيضاً شدة الجين المطلوب برسيله الذي انتسخ عنه. وهذا هو تبصيم نورثرن northern blotting. يضحخ الجين المستفرد ملايين المرات بتقنية التفاعل السلسلي للبوليميراز polymerase chain reaction (PCR) (انظر المرجع 4، ص 368 - 373، والشكلين 10.9 - ب، و 11 . 9 في ذلك المرجع). يُسلسل الجين للتأكد من حقيقة أمره. وكما كنا قد أشرنا منذ قليل، يُحمّل الجين العلاجي على فيروس غدي أو مغاير، أو يُعطى عارياً. وتتم المعالجة إما بالتسريب في الدم مباشرة (يتوجب تسريب ما بين  $10^4$  و  $10^{13}$  نسخة من الجين العلاجي)، أو يُعطى للخلايا بعد استفرادها، فيؤخذ إما بالالتقام الخلوي، أو بالنفوذ عبر الغشاء البلزمي بتقنية إحداث المسام كهربائياً، أو بحزم دقيقة من الليزر البنفسجي، توجه إلى الغشاء الخلوي خلال أجزاء ضئيلة جداً من الثانية. أو يقذف الجين العلاجي محمولاً على كرات صغرية من الذهب، يطلي الجين سطحها، بوساطة تيار ذي ضغط عالٍ من الهليوم بما يعرف بالمسدس الجيني. كما يمكن أن يُعطى الجين بالحقن في النسيج مباشرة. وتجدر الإشارة إلى أن معظم تجارب المعالجة الجينية التي أجريت حتى الآن حمل فيها الجين العلاجي على فيروس من الفيروسات، غالباً الغدية أو المغايرة (الشكل 30.8، انظر أيضاً المرجع 4، ص. 382 - 385).



الشكل 30.8. القسم A. مخططات ترسيمية لأربعة أنواع من الفيروسات، استعملت كناقل vectors في المعالجة الجينية: فيروس الحاد البسيط *Herpes simplex* (أقصى اليمين، يُرجع إلى شرح الشكل 25.8 من أجل تفصيل أوفى عن هذا الفيروس)، والفيروس الغدي *adenovirus* (الثاني من اليسار)، والفيروس المرافق للفيروسات الغدية *associated adenovirus* (أقصى اليسار) (يُرجع أيضاً إلى الشكل A.20.8). وفيروس عوز المناعة البشري (HIV) (الثاني من اليمين، يُرجع أيضاً إلى الأشكال A.19.4، و E.20.4، و D.20.8). [عن المرجع الوارد في الشكل A.14.8، ص. 66].





الشكل 8.30. القسم B. مخططات ترسيمية لفيروس الحلاّ البسيط (أقصى اليسار)، وللفيروس الغدي (أقصى اليمين)، وللبيوزوم (الجسيم الشحمي) liposome (الوسط). انظر من أجل الليبوزومات - الجسيمات الشحمية - J.M. أوسترو "Ostro M.J.", "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 5، العدد 4، أكتوبر / تشرين الأول، ص 27 - 38 (1988).

## 6.8. الأسباب المحتملة لإخفاق المعالجة الجينية

كنا أشرنا إلى تجربة المعالجة الجينية لأطفال ثلاثة، مصابين بمتلازمة عوز المناعة المتضام الوخيم (SCID)، التي تمت في إحدى مستشفيات باريس (مستشفى نيكر، Necker)، وقضى الأطفال في خلال ثلاث سنوات لظهور مضاعفات لديهم، ذات أعراض تشبه ابيضاض الدم<sup>80-86</sup>. لقد اعتقد القائمون على التجربة، بعد حساب عدد المواضع، التي يمكن أن ينغرز فيها الجين العلاجي (بمقارنة تسلسل الجين العلاجي بتسلسلات الجينوم البشري)، أن هنالك 15 موضعاً loci (مفردها locus)، ينغرز فيها الجين العلاجي بسيرة التأشيب المماثل. لكن تبين أن الفيروس المغاير، الذي استعمل كناقل للجين العلاجي، ينغرز هو الآخر عشوائياً في جينوم هؤلاء الأطفال، الذين لم يتجاوز عمر الواحد منهم أربع سنوات. ولم يكن يتوقع الباحثون هذا الأمر، مع العلم بأن ذلك حتمي تقريباً بسبب وجود تسلسلات كثيرة في جينوم الإنسان، تتم كلياً أو جزئياً تسلسلات RNA الفيروس، وتتوفر في نواة الخلية الإنزيمات، التي تستطيع أن تحول تسلسلات RNA إلى تسلسلات DNA، وبخاصة الإنزيم ريدكتاز الريبونكليوتيد ribonucleotide reductase. ويصبح الأمر أقرب إلى الواقع إذا تذكرنا أن البعض، يرى أن نسبة تقرب من 7 في المئة (أي قرابة  $2 \times 10^8$  نكليوتيد) من جينوم الإنسان هي تسلسلات ذات أصل فيروسي مغاير، أو لها ما يماثلها في الفيروسات المغايرة. ولوحظ أيضاً أن الفيروس المسبب لايبيضاض الدم الفأري (من النمط الذي استعمل لمعالجة أحد هؤلاء الأطفال)، ينغرز هو الآخر في جين ما بنسبة 24 في المئة، في حين أن النسبة المتوقعة كانت 22 في المئة.





ولاحظ الباحثون الذين أجروا هذه التجارب، أن الجين العلاجي غالباً ما ينغرز في بداية الجين المعيب، حيث يوجد المحضض promotor. وترتبط بتسلسل المحضض، كما سبق أن عرضنا، عوامل الانتساخ transcription factors، التي تسبب فسفرة إنزيم بوليميراز RNA (أي ارتباط زمرة الفسفات  $PO_4^{3-}$  التي مصدرها ATP بالحموض الأمينية للإنزيم، التي تحوي زمرة الهيدروكسيل  $-OH$ ، كالحمض الأميني السيرين). إن هذه الفسفرة، تقلل من إنتروبية entropy الجملة (التفاعل)، وتزيد من طاقتها الحرة free energy؛ أي تخفض طاقة تنشيط energy of activation التفاعل (الانتساخ)، فيسارع إنزيم بوليميراز RNA إلى انتساخ الجين على شكل mRNA. فالمحضض ينظم إذاً سيرورة انتساخ الجين السوي. ويمكن لأي تسلسل إضافي، يدخل في بنية المحضض، أن يغير في نظامية الانتساخ، تنشيطاً أو تثبيطاً. كما يُعتقد أن الجين العلاجي، أو حتى التسلسلات الفيروسية، قد تنغرز ضمن تسلسل جين يكبت جيناً ورمياً بدئياً protooncogene، كالجين P53 مثلاً، فيمزق هذا الجين؛ أي يعطله، فينشط الجين الورمي. أو أن الجين السوي، أو تسلسلات الفيروس، أو كليهما، ينغرز في نقطة من المحضض، تسبب في فرط التنسخ، الأمر الذي يؤدي في النهاية إلى حدوث التسرطن باستمرار انقسام الخلايا. ذلك أن بعض الأطفال، أصيب بسرطان شبيه بابيضاض الدم، الأمر الذي استدعى إيقاف التجارب العلاجية، ولكن مؤقتاً في ما يبدو، حتى إنها استؤنفت في بعض البلدان<sup>81</sup>. وتجدر الإشارة إلى أن تعطيل الجين P53 (الذي يعرف بحارس الجينوم، لأنه يسهر على سلامته، ذلك أنه إذا ما لحق ضرر ما لتسلسلات DNA الخلية، ودخلت هذه طور الانقسام، فإن البروتين P53 المرّمز - المكوّد - في الجين P53، يأمر بإيقاف انقسام الخلية، كي لا تنتقل أذية DNA إلى الخلايا البنات، مما قد يؤدي إلى التسرطن، وموت الجسم - أي الجينوم - بكامله. كما يطلب البروتين P53 في الوقت نفسه إلى إنزيمات تصليح DNA لتقوم بإصلاح الضرر. فإذا ما تمكنت هذه الإنزيمات من إصلاح الضرر، يرفع البروتين P53 الحظر عن الانقسام، ويستمر الانقسام سوياً. أمّا إذا لم تتمكن إنزيمات تصليح DNA من تصليح الضرر بسبب فداخته، فإن البروتين P53، يأمر الخلية بالانتحار، أي الاستموات apoptosis - طلب الموت -، فتغزوها إيونات الكلسيوم، وتموت الخلية، مضحية بنفسها - بطلب من الجين P53 - في سبيل بقاء الجسم (انظر الجين P53، الفصل الرابع من هذا الكتاب). فإذا ما تم تعطيل الجين P53، الذي يكبت أيضاً جينات ورمية بدئية عديدة، فإن التسرطن سيحدث لا محالة<sup>88-90</sup>. هذا، ونود أن نلفت نظر القارئ، الذي يرغب في معرفة المزيد من المعلومات حول الجوانب التطبيقية المختلفة للمعالجة الجينية، التي تفكر بها مؤيدو هذه التقنية، الاستئناس بمقالات المراجعة ذات الأرقام 88 - 93.

فعندما تأمل الباحثون بالأساس النظري للمعالجة الجينية، وبخاصة إمكان نجاح التأشير المماثل كما يتم تمثيله على السبورة، بدت المعالجة الجينية وكأنها الحل السحري لعدد من الأمراض الوراثية المستعصية، كمتلازمة عوز المناعة المتضام الوحيم (SCID)، والتليف الكيسي cystic fibrosis، وداء هنتنغتن... وهلم جرا، وحتى بعض أمراض السرطان؛ أي جميع الأمراض التي تحدث بسبب خلل



محدد في تسلسلات DNA. ولكن كما اتضح من معالجة الأطفال الثلاثة المصابين بمتلازمة SCID، فإن التأشيب المماثل لم يحدث في الواقع، كما تم تصوره في أبعد الاحتمالات بعداً عن الواقع. فعوضاً عن خمسة عشر موضعاً محتملاً للانغراز، كان هنالك أكثر من ذلك. ويمكننا بإجراء عملية حسابية بسيطة، أن نحدد عدد المواضع، التي توجد في جينوم الإنسان، والتي يمكن لتسلسل طوله أربعة عشر نكليوتيداً (وهذا تسلسل أعظمي في ما يتعلق بعدد نكليوتيداته)، أن يجد تسلسلاً يتتام معه كي يحدث التأشيب المماثل. إن هذا التسلسل - أو التسلسل المتمم له - يتكرر مرة واحدة كل  $4^{14}$ ؛ أي كل 268 435 456 نكليوتيداً، وذلك في أحد طرفي التأشيب المماثل (التصالب) (يُرجع إلى الشكل 24.8). إن هذا التسلسل، يصادف في الجينوم البشري (أي  $3 \times 10^9$  نكليوتيد تقريباً)، ما يقرب من 11 مرة تقريباً. أمّا إذا كان طول التسلسل ثلاثة عشر نكليوتيداً (وهذا تسلسل أطول أيضاً بكثير مما يلزم، ذلك أن التتامية تحدث فعلياً إذا كان طول التسلسل ثمانية نكليوتيدات فقط)، فإن هذا التسلسل سيصادف مرة كل 67 108 864 نكليوتيداً. إن هذا التسلسل، يُصادف ما يقرب من 44 مرة. وإذا افترضنا أن نقطة التصالب الأخرى (في الطرف الآخر)، تتألف هي الأخرى من هذين التسلسلين الأعظميين (أي 14 أو 13 نكليوتيداً) - إنما يكون التسلسل مختلفاً عن تسلسل النقطة الأولى - فإن احتمال وجودها في الجينوم البشري هو أيضاً 11 أو 44 مرة على التعاقب. ولكن إذا كان تسلسلا نقطتي التصالب متماثلين، فإن احتمال وجود التسلسلين في طرفي تسلسل التأشيب المماثل (أي التسلسل الذي سيتم تبادله) سيكون 5,5 أو 22 مرة. أما إذا كان طول تسلسل نقطة التبادل هو 8 نكليوتيدات فقط، فإن هذا التسلسل سيتكرر مرة كل 65 536 نكليوتيداً. إن هذا التسلسل سيُصادف في الجينوم قرابة 45 000 مرة. إن عدد نقاط حدوث التأشيب المماثل، يتوقف إذاً على عدد النكليوتيدات التتامية في نقطتي التصالب. وصحيح أنه كلما ازداد عدد هذه النكليوتيدات (إن الحد الأعظمي هو 14 نكليوتيداً، فإذا كان 15 نكليوتيداً، فإن احتمال العثور على هذا التسلسل يهبط إلى أقل من 3 مرات، وإذا كان 16، فإن الاحتمال، يصبح أقل من 1)، قل عدد نقاط التصالب، الأمر الذي يؤدي نظرياً إلى حدوث تأشيب مماثل أكثر دقة، إلا أن عدد النكليوتيدات بين نقطتي التبادل (التصالب)، التي يفترض أن يتم تبادلها، يصبح على درجة من الضخامة ( $\frac{1}{14}$  أو  $\frac{1}{13}$  من كامل الجينوم البشري)، بحيث يخفق التأشيب المماثل في الحدوث. كما أن تقليل عدد نكليوتيدات نقاط التبادل، يوقعنا في محذور أكثر خطورة، ونعني بذلك أن انغراز الشدفة، أو الجين "العلاجي"، سيحدث في عدد كبير نسبياً من المواضع، الأمر الذي يؤدي إلى إحداث خلل كبير في وظائف عدد ضخم من الجينات السوية. وربما يعود جزء أساسي من أسباب إخفاق التأشيب المماثل المرغوب به إلى هذا التناقض. وقد يكون هنا من المفيد أن نعود إلى فكرة تشبيه الجينوم البشري بالكون من حيث التوازن. إن توافق الثوابت الطبيعية توافقاً مدهشاً في ما يتعلق بوجود الكون، يجعله متوازناً كتوازن هرم ضخم مقلوب، يقف على رأسه. فإذا ما غيرنا تغييراً بسيطاً جداً، ليس في الثوابت الطبيعية الأساسية - قيمة الثقالة وسرعة الضوء وثابتة بلانك - بل بما يشتق منها، كشحنة الإلكترون مثلاً، فإن توازن الهرم يختل. وكما سبق أن ذكرنا، فإن الحياة على الأقل - إن لم يكن الكون القابل للرصد كله - تنعدم كلياً. ونرى أن





هذا هو حال الجينوم البشري، فإن إدخال تغير بسيط في مكوناته الأساسية (أي التسلسلات المرصّة - المكوّدة - وتسلسلات جينات RNA الصّغري microRNA، بما في ذلك أنواع RNA الاعتراضي القصير siRNA)، تخل في توازنه الدقيق، وينقلب الهرم؛ أي يموت الجسم.

ولا بد من التأكيد هنا أن المعالجة الجينية تختلف اختلافاً جوهرياً عن تعطيل جين من الجينات - كما سبق أن أشرنا إلى هذه التّقنية - ذلك أن نقطتي التصالب (التبادل) في التعطيل الجيني لا تتكرر أكثر من مرة واحدة، بسبب كثرة عدد نكليوتيدات نقطة التصالب في الطرف الواحد، الذي يزيد قطعاً عن 15 نكليوتيد؛ أي تتكرر مرة واحدة كل  $4^{15}$  أو كل  $4^{16}$  نكليوتيداً، أو 3 مرات إلى أقل من مرة واحدة في كامل الجينوم البشري. فليس أمام جين التعطيل (التمزيق)، كجين neo<sup>r</sup> - التي سبق ذكرها - إلا 1,5 احتمال تقريباً، أو عدم وجود أي احتمال على التعاقب. لذا، فإن التعطيل الجيني قد ينجح إحصائياً. أمّا المعالجة الجينية فستخفق بحكم طبيعتها بسبب التناقض الذي أتينا على ذكره: إن زيادة عدد نكليوتيدات نقاط التبادل يؤدي إلى إخفاق الاغتراز بسبب ضخامة التسلسل المغترز، وإن نقصان عدد نكليوتيدات التبادل، يدخل خلافاً مميّناً في توازن الجينوم بسبب كثرة مواضع الاغتراز. أضف إلى ذلك، أن التساؤل: لماذا لا نحذو في المعالجة الجينية حذو التعطيل الجيني يشبه تماماً التساؤل: لماذا لا نعتبر الإنسان (خليفة الله في الأرض) حيوان تجربة، فنجري مئات التجارب على عدد مماثل من البشر كي تنجح ظاهرياً - تماماً كالاستنساخ - تجربة واحدة. إننا نأمل ألا تذهب الشهوة المرضية للثراء، وجنون طلب الشهرة بأحد الباحثين بعيداً في هذا الاتجاه.

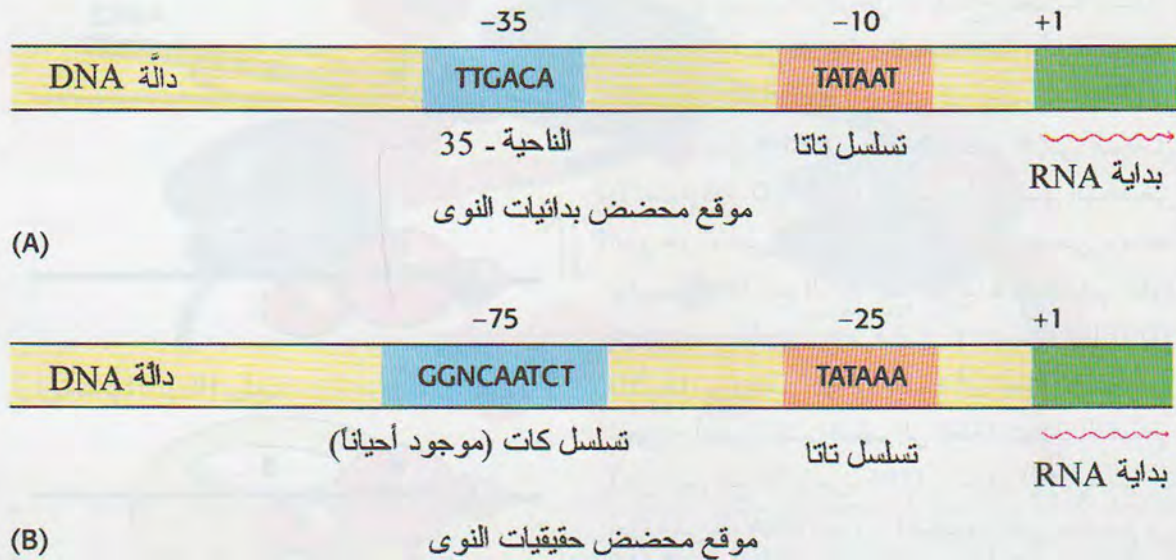
أما السبب الآخر لإخفاق المعالجة الجينية، فيتمثل بإدخال الجين العلاجي في التجارب التي أجريت حتى الآن، محمولاً على أحد الفيروسات (كفيروس HIV، أو الفيروس الغدي، أو الفيروس المرافق للفيروس الغدي، أو فيروس ابضاض الدم الفأري..)، وذلك بعد تعطيل الجينات المسؤولة عن تكاثره. إذ إن إدخال الجين العلاجي محمولاً على بلزميد، أو متضمناً داخل الليبوزوم (الجسيم الشحمي)، أو عارياً بالحقن المباشر، أو بوساطة المسدس الجيني، لم يسفر في الطرز الحيوانية عن نتائج يعتد بها. فإذا كان لابد من إعطاء الجين العلاجي محمولاً على فيروس ما، فإن تسلسلات RNA للفيروس المغاير، أو تسلسلات DNA للفيروسات الأخرى، ستجد طريقها للانغراز في DNA الخلية المعالجة. إن هذا الانغراز - شأنه شأن انغراز الجين العلاجي في غير موضعه الصحيح - سيؤدي إلى تحقق واحد من الاحتمالات الآتية، أو تحقق بعضها، أو كلها (مع العلم بأننا نرى أن الخلل في فكرة المعالجة الجينية لا يكمن في طريقة إيصال الجين العلاجي إلى الخلية، بل في صعوبة، أو حتى استحالة، تحقق التأشير المماثل بالشكل العلاجي الصحيح. إذ يصعب وضع إبرة بين قشّتين بعينهما في كومة من القشّ، تتألف من مئات آلاف أو ملايين القشّات بضربة واحدة).

أولاً: أن ينغرز تسلسل الجين العلاجي، أو أحد تسلسلات الفيروس الحامل ضمن أحد إكسونات جين كابوت ورمي بدئي، فيفلت هذا الجين من عقاله الكابت، وتشكل الخبائة.



ثانياً: أن يتم الغرز قبل تسلسل المحضض (الشكل 8.31)، فيخل ذلك بضرورة الانتساخ تنشيطاً أو تثبيطاً، فيحدث التسرطن في حالة التنشيط، أو اضطرابات لا نعرف عنها كثيراً في حالة التثبيط، بسبب التآزرات والتأثرات بين الجينات؛ أي اعتماد أو ارتباط عمل بعضها ببعض الآخر. ونحن نعلم منذ زمن بعيد بأن على كل خلية من خلايا الجسم - باستثناء الخلايا الجذعية، انظر الفصل العاشر - أن تنقسم عدداً محدداً تماماً من المرات. فإذا استمرت بالانقسام، أصبحت مسرطنة (في حال تنشيط الانتساخ أو النمو<sup>94</sup>). وإذا تم إيقافها قسراً بسبب تعطيل الانتساخ، وقبل أن تنهي العدد المحدد من الانقسام، فإنها - أي الخلية - تهزم. أمّا إذا انقسمت العدد المطلوب من الانقسامات، فتبدأ الخلية عندئذ بتركيب البروتين التمايزي، الذي يمنحها بخصائصه الكيميائية الحيوية شكلها الأمثل لوظيفة لها أعلى مردود ممكن (جميع أنماط الخلايا: العصبية والعضلية والكريات الدموية)، وهلمّ جرّاً.

وكما هي الحال في الخلية التي لم تنقسم العدد الكافي من الانقسامات، والتي سرعان ما تموت، أو على الأصح تستموت، فإن التمايز - أي تحقيق الخلية شكلاً ووظيفة محددين بسبب تراكم البروتين التمايزي فيها - يعني في حقيقة الأمر تحديد عمر الخلية، وتثبيت يوم موتها. والخلايا التي تبقى كما سنرى



الشكل 8.31. القسم A. مخططان ترسميان مقارنة لاستهلال الانتساخ في كل من بدائيات النوى prokaryotes (A)، وحقيقيات النوى eukaryotes (B). يتطلب استهلال الانتساخ حصراً تسلسلاً خاصاً من DNA يسبق الجين، ويعرف بالمحضض promoter. يبين المخططان الترسيمان لجزيء DNA في كلتا الحالتين التسلسلات التوافقية consensus (الأزرق والوردي). لقد تم إعطاء أول نكليوتيد سينتسخ الرقم +1، وأعطيت النكليوتيدات التي تسبق هذا النكليوتيد صُعداً؛ أي 3' ← 5' أرقاماً سالبة. وبطبيعة الحال، فإن تسلسلي DNA المبيين هما للشريطين strands المرمزين (المكودتين) من حلزوني DNA المزدوج. [عن المرجع 13، ص. 132].



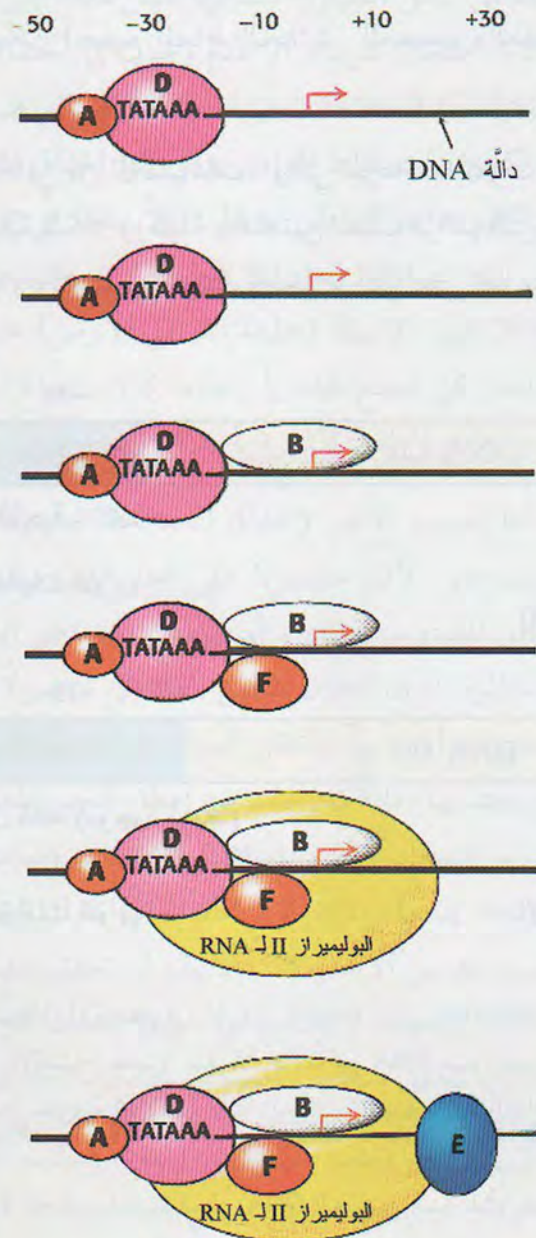


في حالة انقسام (أي تبقى ضمن الدورة الخلوية)، هي وحدها ذات أجل غير محدد. إنها بهذا المعنى خالدة، ولكنها - باستثناء الخلايا الجذعية - تصبح سرطانية (انظر من أجل العلاقة بين الانقسام والتمايز كتبنا الجامعية، والمرجع 4، "الفهرس العام"، تحت عنوان "التعبير الجيني التفاضلي").

ثالثاً: أن يعطل التسلسل المغروز أحد الجينات الذي ينظم الدورة الخلوية، ويتحكم بها. ويأتي في مقدمة هذه الجينات كما سبق أن ذكرنا - حارس الجينوم؛ أي الجين P53 - فتحدث الخبثة في معظم الأحيان.

رابعاً: أن ينغرز التسلسل ضمن جين من جينات RNA الصغري microRNA، أو ضمن جين من جينات RNA الاعتراضي القصير siRNA، الذي يتراوح عدد نكليوتيدات حلزونه المزدوج ما بين 18 و 25 شفعاً (زوجاً). ولقد تبين مؤخراً أن RNA الصغري microRNA، ينظم وظيفة

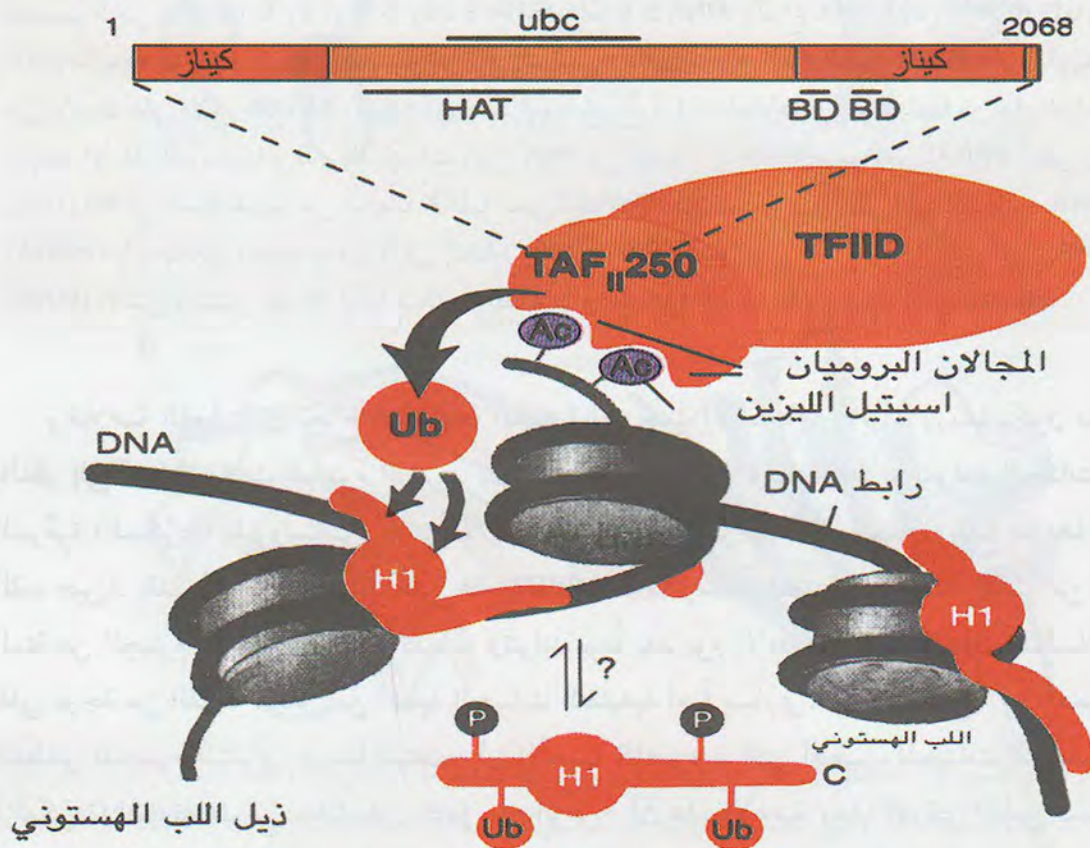
الشكل 8.31. القسم B. مخطط ترسمي لاستهلال الانتساخ. إن ارتباط عوامل الانتساخ الخمسة العامة: TFIIA (من TF transcription factor)؛ أي عامل الانتساخ. ويشير رقم II الروماني إلى بوليميراز RNA رقم II للرسيل mRNA) و B و D و E و F إلى عوامل الانتساخ B و D و E و F التي تترايط بتسلسل المحضض الذي هو أساسي لاستهلال انتساخ الجين المعني بواسطة بوليمير RNA رقم II. إن هذا الارتباط الذي يتم خطوة خطوة، يبدأ بارتباط عامل الانتساخ D TFIID (الأرجواني) بإطار TATA (تاتا؛ أي تيمين - أدنين - تيمين - أدنين). يشير السهم إلى نقطة استهلال الانتساخ. [عن المرجع 13، ص. 795]. وتجدر الإشارة إلى أن حركة شريطة DNA المرمزة (المكودة) التي ستنتسخ في نفق إنزيم البوليميراز II (سيد الجزيئات، يُرجع إلى الشكل 0.1.2) يتطلب فسفرة (ربط زمرة الفسفات) الإنزيم في عشرة مقرات تقريباً بواسطة إنزيم كينازي لتخفيض طاقة تنشيط التفاعل؛ أي رفع الطاقة الحرة المفيدة للإنزيم، وتقليل الأنتروبية لجملة التفاعل (يرجع إلى المفهوم الترموديناميكي للطاقة الحرة والأنتروبية إلى شرح الشكل 8.25، وإلى المرجع 4، ص. 80 - 83).







ما يقرب من 30 في المئة من الجينات التقليدية (أي المرمزة - المكوّدة - للبروتينات) للجينوم البشري<sup>95</sup>. أو ضمن أحد التسلسلات الترانسبوزونية المنظمة تنشيطاً أو تثبيطاً لفعل جينات أخرى، أو ضمن أحد الإنترونات، التي تتحكم بنظامية بنية mRNA، أو وظيفته، وينظم تنامي الفرد. أو أن ينغرز ضمن تسلسل لا نعرف حالياً شيئاً عن أهميته البنيوية أو الوظيفية لبقيا الخلية سوية. هذا، إذا لم يحدث انغراز هذا التسلسل تغيراً ما في علاقة DNA بالهستونات، وبالرموز (الكود) الهستوني ذي الأهمية القصوى في نظامية عمل الجينات.



الشكل 8. 31. القسم C. مخطط ترسمي لعامل الانتساخ الرئيس والعام TFIID (يُرجع إلى الشكل السابق B.31.8). يتألف TFIID (عامل الانتساخ D لإنزيم البوليميراز II التي تنتسخ mRNA عن الجين المعني) من وحدة رئيسة TFIID تتربط بها الوحدة TAFII250 (أو TBP، انظر الشكل التالي D.31.8)، التي تحوي مجالين ترتبط بكل منهما ذرة بروم، كما تحوي مجالين كينازيين، ومجالين آخرين، أحدهما للإنزيم ترانسفيراز (ناقل) الأسيتيل لهستون H4 في الجسيم النووي أو اللب الهستوني؛ أي الإنزيم الذي يربط (ينقل) جذر الأسيتيل  $\text{CH}_3\text{-CO}$  بأحد هستونات الجسيم النووي. والمجال الآخر له فاعلية يوبيكويتينية ubiquitin، يرتبط بالهستون H1. لاحظ كيف يتربط TAFII250 (TBP) بالذيل المؤسّتل مرتين للهستون H4 في الهستون اللبي (أي هستونات الجسيم النووي H2A و H2B و H3 و H4 ثنائيات القسم). ويتم هذا الارتباط بواسطة المجالين البروميين. ويؤدي هذا الارتباط إلى يوبيكويتنة (ارتباط بروتين اليوبيكويتين كلي الوجود) بالهستون H1 بواسطة الوحدة TAFII250، الأمر الذي يسبب

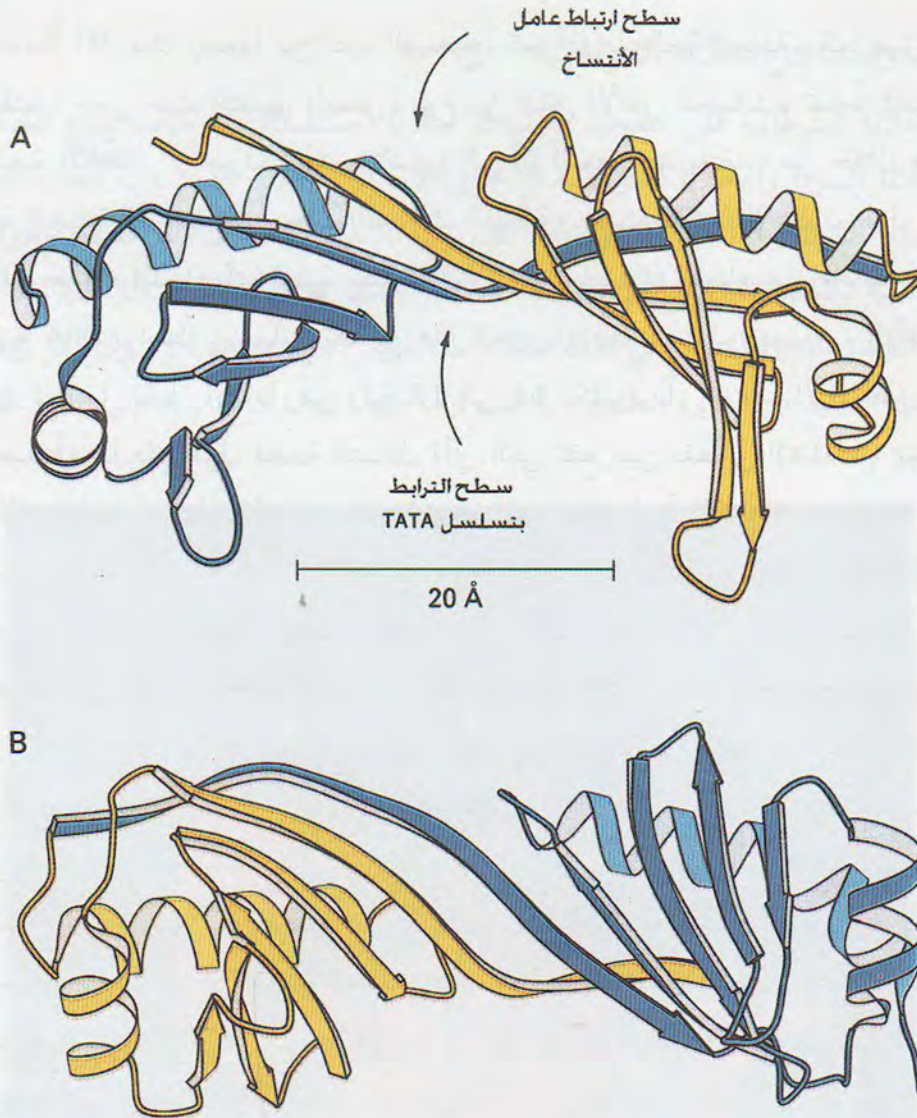




← تغييراً في بولوجية بنية الكروماتين (البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد) يحابي الانتساخ، ويسهل حدوثه. يرمز ubc إلى مجال اليوبيكوتين في الجين الذي يُرمز (يكود) 2 068 ثمانية حمض أميني (الشدة قضيبية الشكل في الأعلى)، ويرمز HAT إلى إنزيم ترانسفيراز الأسيتيل لثمانية الحمض الأميني الليزين في اللب الهستوني، أي الجسيم النووي (والاختصار من histon acetyl transferase)، و BD إلى مجالي البروم (من brome domain)، و H1 إلى الهستون H1، و P إلى جذر الفسفات  $PO_4^-$ ، و Ub إلى بروتين اليوبيكوتين. [D. Science 289, 2290 - 2291 (2000)]. يُرجع إلى الشكل A.3.6. وتجدر الإشارة إلى أننا عندما نكتب بوليميراز I أو II أو III، وكلها لانتساخ RNA (أي polymerase I RNA، و polymerase II RNA، و polymerase III RNA)، فإننا نعني أن الإنزيم البوليميراز I (ويتوضع في نوية الخلية)، ينتسخ أنواع RNA الثلاثة للجسيم الريبسي؛ أي S 18 و S 8 و S 5 و S 28 و rRNA. أما S 5 و rRNA وأنواع RNA الناقل (tRNA) كلها، وعددها 61 نوعاً بعدد مقابلات الروامز، فتنتسخ من قبل البوليميراز III. وتنتسخ أنواع الرسل mRNAs كافة (وبلغ عددها في الإنسان على الأقل 23 688 رسل؛ أي بعدد الجينات المرمزة - المكوّدة - للبروتينات) من قبل البوليميراز II. وترتبط الأرقام الرومانية I و II و III بكميات أنواع RNA في الخلية: إن RNA الريبوزومي (rRNA) أُعطي رقم I لأنه يشكل 90 في المئة تقريباً من الكمية الكلية لجزيئات RNA في الخلية، وأُعطي رقم II لجزيء RNA الرسل (mRNA) لأنه يشكل ما يقرب من 6 في المئة، وأُعطي RNA الريبوزومي S 5 rRNA، وكل أنواع RNA الناقل (tRNA) الاثنان والستين رقم III لأنها تشكل - لضآلة كتلتها الجزيئية النسبية Mr. - قرابة 4 في المئة فقط.

وخلاصة القول: إن نجاح المعالجة الجينية أمر بعيد الاحتمال حالياً، وربما يكون مستحيلًا، بالنظر إلى أن تسلسلات الجينوم البشري كلها، أصبحت مهمة، وليس فقط ما يعرف بالجينات التقليدية المرمزة (المكوّدة) للبروتينات، والتي لا تشكل سوى أقل من 1.5 في المئة (وبلغ عددها قرابة 23 ألف جين). ذلك أن ما كان يعتبر حتى عام 2003 خطأً وسقطاً تطوريين، ويشكل أكثر من 98.5 في المئة من الجينوم البشري، لم يعد كذلك. وتتزايد يوماً بعد يوم الأدلة على أهمية هذه التسلسلات؛ أدلة على درجة من القوة، تجعل من أهمية الجينات التقليدية أمراً يساوي، أو ربما أقل، من أهمية الغالبية العظمى للجينوم البشري. وربما سيتضح أن الأهمية القصوى، التي أعطيت للجينات التقليدية المرمزة (المكوّدة) للبروتينات في خلال قرن كامل من الزمن؛ أن هذه الأهمية وهذا التركيز اللذين تسببا - نتيجة تفكير سطحي ساذج - في إهمال معظم الجينوم، ربما سيتضح أنه أكبر خطأ ارتكب ليس في تاريخ البيولوجيا فحسب، إنما في تاريخ العلوم كلها. ذلك أنه بالإضافة إلى ذلك الإهمال ذي الخطأ الفاضح، فإن التركيز على الجينات التقليدية، وكأنها حبات سبحة، تتحكم بمصير السبحة كلها، ويمكن التعامل معها جميعاً كوحدات مستقلة تقريباً (يمكن قطعها ووصلها وفقاً لما نرغب به). إن هذا النمط من التفكير ذي الأصل الدارويني والمندلي (نسبة إلى داروين وماندل)، قد تسبب - كما سنعرض لذلك بعد قليل - في طغيان الداروينية والمندلية، كنموذجين علميين scientific paradigms، على معظم حقول البيولوجيا. وبناء على ما عرضنا في هذه الفقرة، فإن المعالجة الجينية في وضعها الحالي - وستبقى، في رأينا، كذلك مهما تقدمت التقانة - لا تعدو كونها نوعاً من التجربة والخطأ trial and error، أو جرب لنرى. إن الفرد البشري - خليفة الله في الأرض - حتى لو كان مريضاً جداً، يستحق





الشكل 31.8. القسم D. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتيجة تحليل طراز انعراج الأشعة السينية (البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية) للبروتين المترابط بإطار (بتسلسل) تاتا (TBP) TATA binding protein (TBP)، أو الوحدة TAF<sub>11250</sub> المرتبطة بالوحدة الرئيسة، عامل الانتساخ TFIID (يُرجع إلى الشكل السابق C.31.8 والشكل A.3.6). إن الوحدة TAF<sub>11250</sub> أو TBP تتعرف تسلسلاً نوعياً خاصاً بها في الجين الذي سيُنسخ. إن كلا من المجالين المتماثلين (الأحمر الباهت والأزرق) للشدة المحافضة ذات النهاية الكربوكسيلية للوحدة TBP (أو TAF<sub>11250</sub>) يحوي حلزونين من حلزونات ألفا، وخمسة أشرطة مضادة التوازي من مُلآت بيتا المثناة (الأشهر متعاكسة الاتجاهات). لقد مُثّلت البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد للوحدة TBP (TAF<sub>11250</sub>) بمنظر علوي (A)، وبمنظر جانبي (B). [عن المرجع 2، ص. 855]. إن المؤلف بحث القارئ على مقارنة هذا الشكل 31.8 بأقسامه الأربعة (A و B و C و D) بالشكل 3.6، الأقسام A و C و D و F، وتوجيه اهتمام خاص إلى أن أسئلة ليزين الهستون H4 مرتين في الجسيم النووي تؤدي إلى تغير في تبولوجية الكروماتين، فتحابي الانتساخ وتسهل حدوثه، بعكس ما يحدث لدى تمثيل التسلسل CpG في DNA الذي يشبط عادة الانتساخ. إن تفاعلي أسئلة الهستون H4 وتمثيل DNA هما من التفاعلات المرتبطة بواسمات ما بعد الجينات التي تميز الأفراد عن بعضهم بعضاً (يرجع إلى الفصلين الخامس والسادس).





(في رأينا) تعاملًا أكثر نبلاً وسمواً من الفرد الصحيح. كما أن المعالجة الجينية - كما سبق أن عرضنا - هي في حقيقتها، ومن حيث التطبيق العملي، نوع من النقل الأفقي للجينات، تماماً كالتحوير الجيني للكائنات الحية (GMO). وأخيراً، تجدر الإشارة إلى أن البعض قد يعتقد، من خلال هذا العرض، أن المعالجة الجينية قد تصح في حال الطفرات النقطية، حيث يمكن أن يكون طول نقطة التبادل (التصالب) في حدوده الدنيا؛ أي ثمانية نكليوتيدات، وإذا ما تم الاستغناء عن الحامل الفيروسي، ما دام أن تصليح DNA بواسطة إنزيمات تصليح هذا الجزيء، يكون متعزراً بضرورة التأشير المماثل إذا كان طول تسلسل نقطة التبادل من رتبة 12 إلى 14 نكليوتيداً. إن هذا الافتراض يبدو للوهلة الأولى صحيحاً، ما دام طول قطعة التبادل (أي التي تقع بين نقطتي التبادل)، يبلغ 536 65 نكليوتيداً. لكن علينا أن نتذكر أن عدد المواضع، التي سيتم فيها الانغراز، يبلغ 45 ألف موضع تقريباً، وليس موضعاً واحداً، كما هي الحال عندما يكون طول تسلسل نقطة التبادل (التصالب) 15 أو 16 نكليوتيداً، حيث يصبح التبادل - كما سبق أن ذكرنا - مستحيلاً. فالتناقض إذاً يبقى قائماً، يعمل كحاجز طبيعي، يستحيل اختراقه. وحتى لو تمكنا من إدخال DNA إلى الخلية دونما حامل؛ أي بشكله العاري، فإن هذا التناقض سيظل موجوداً: إذا قل عدد نكليوتيدات نقطتي التبادل، ازداد عدد نقاط الانغراز. وبالعكس، إذا زدنا طول تسلسل نقطتي التبادل (التصالب)، بغية تجنب الانغراز في مواضع أخرى (أي في أقل عدد ممكن من المواضع)، تعذر حدوث التأشير المماثل لضخامة عدد النكليوتيدات، التي تفصل بين نقطتي التبادل. لقد رأينا أن نؤكد هذه الفكرة، ولو بالتكرار، لأن أهميتها، تستحق ذلك. أمّا في الخلية الحية، حيث يحدث التأشير المماثل على نحو روتيني، فإن إنزيمات تصليح DNA، تكون في شروط سوية، و "تُذكر" تماماً ما عليها فعله. كما أنه لا يوجد في الخلية السوية داخل الجسم "DNA غريب".

## 8. 7. بدائل المعالجة الجينية

بالنظر إلى أن الهدف من المعالجة الجينية هو إعادة الجسم إلى الحالة السوية بالتخلص من سبب المرض، فإنه يمكن إيجاد بدائل للمعالجة الجينية، كما يمكن تصنيف هذه البدائل في أربع مجموعات، وذلك وفقاً لطبيعة الأمراض المستهدفة. ومع أن أبحاثاً كثيرة تتصل بشكل أو بآخر بهذه البدائل، إلا أننا نودّ أن نشير منذ الآن إلى أنه يمكن التركيز على هذه الدراسات، ليس من أجل البحث العلمي بحد ذاته فحسب، بل أيضاً كبداية للمعالجة الجينية. فيُعمد إلى توجيه هذه الأبحاث حصراً بهذا الاتجاه، ويتم تعميقها بإغداق الإنفاق عليها، حتى ولو تناولت في البداية الجوانب الأساسية. ذلك أن أبحاث اليوم الأساسية هي تقانة الغد. وستأخذ عندئذ هذه البدائل شكل معالجات طبيعية، لا تعبت بالجينوم البشري. ويمكن تلخيص هذه البدائل على النحو الآتي:



## 8. 7. 1. واسمات الخلايا السرطانية

تضع الخلايا السرطانية على سطحها بروتينات سكرية (مستضدات)، خاصة بنوع الخبثة، وتميزها عن بقية الخلايا السوية والخلايا السرطانية الأخرى. كما أن الفاعلية الانقسامية العالية لهذه الخلايا، تستدعي التفعيل المستمر لعدد من البروتينات الضرورية للانقسام (عوامل نمو معينة، وعوامل انتساخ، وإنزيمات كينازية وفوسفاتازية، وحراس الجينوم - وعلى رأسها P53 -، وإنزيم التيلوميراز، وأنواع RNA الاعتراضي القصير siRNA - بما في ذلك مضادات المعنى antisenses -)، وكل ما يفعل الانقسام الخلوي، وبقاء الخلية في الدورة الخلوية، واستمرارها فيها، دون أن تغادرها إلى الطور Go (الأشكال 32.8 و 33.8 و 34.8).



الشكل 32.8. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية أرومة ليفية (مركز الشكل) تحولت إلى خلية سرطانية في إثر "اغتراس" ثلاثة جينات في جينومها. وهذه الجينات هي: الجين الورمي ras (من البروتينات G، ينظم نمو الخلية عبر كينازات الحمضين الأمينيين السيرين - الثريونين، انظر المرجع 13، ص. 415)، وجين البروتين الورمي T، وجين إنزيم التيلوميراز. إن الجينين ras و T يؤهبان الخلية للتسرطن ولكن لا يحدثانه إلا إذا أدخلت جين التيلوميراز (انظر المرجع 4، ص. 346). [عن (Hahn. W. C. et al. Nature 400, 464 - 468 (1999)). تضع ←



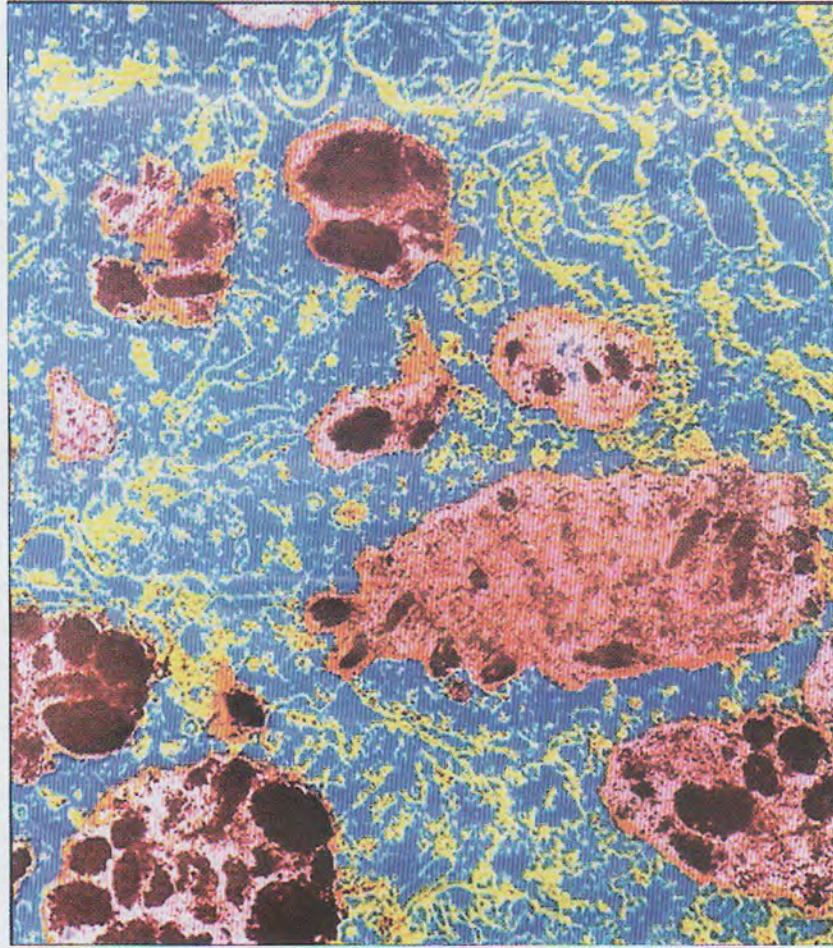


← الخلايا السرطانية على سطحها بروتينات سكرية (مستضدات) نوعية، كل بروتين سكري (مستضد) منها نوعي وخاص بالنمط النسيجي الذي أصبحت بعض خلاياه سرطانية. وبالنظر إلى أن جسم الإنسان يتألف من قرابة 800 نوع من النسيج، وما يقرب من 40 ألف نمط خلوي، فإننا سنقتصر في الأشكال التالية على بيان بعض الأنماط السرطانية لأسباب غنية عن التوضيح. وتجدر الإشارة إلى أن 75 في المئة تقريباً من أنواع السرطان تنشأ من الخلايا الظهارية للعضو. إن عزل المستضدات السرطانية وتعرفها كيميائياً حيويّاً أساسي كخطوة أولى في إيجاد علاج نوعي (وليس عام كالمعالجة الكيميائية والشعاعية المستعملة حالياً) للنمط السرطاني. ويمكن للقارئ، من أجل الاطلاع على أطوار الدورة الخلوية، الرجوع إلى الشكل 14.4 بسميه A و B، وإلى الفقرة 5.10. ويعتقد البعض أن تحول الخلية السوية إلى خلية سرطانية يحتاج إلى حدوث عشرات الطفرات في الخلية (انظر المرجع 4، ص. 333 - 346 للوقوف على تفاصيل أوفى عن نشوء السرطن - الخباثة).



الشكل 8.33. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لعدد من الليمفاويات التائية (التائيات) T lymphocytes، يُرجع إلى الشكل 13.4 (B) (الكرات الصفرة المشوكة)، يهاجم خلايا ميلانومية ورمية (الخلايا ذات اللون الوردي) بغية القضاء عليها. وتوجد الخلايا الميلانية في أدمة الجلد، وتنتج الميلانين الذي يلون الجلد باللون الأسمر. إن التعرض لأشعة الشمس يؤدي - بوجود حمض الفوليك أو الفولات - إلى تحريض الخلايا الميلانية على تشكيل الميلانين. ويعتقد أن 80 في المئة تقريباً من الميلانوم الورمي الخبيث ينشأ نتيجة التعرض لأشعة الشمس لاحتوائها على الأشعة فوق البنفسجية، وبخاصة النمط B. [عن Blottiere, L. et Nowak, M. La Recherche 360, 25 (2003)].





الشكل 8.34. صورة بالمجهر الإلكتروني الناقل transmission تبيّن غزارة الميلانين لدى انتشار خلايا الميلانوم الخبيثة البشرية بواسطة النقائل metastases (مفردة نقيلة metastasis) (الأحمر والبني)، ووصولها إلى العقدة الليمفية (الأزرق والأصفر). ويزعم البعض أنه اكتشف جيناً يحول الخلايا السرطانية الساكنة المتكتلة إلى نقائل متحركة، تهاجر عن طريق الدم واللمف إلى أماكن أخرى من الجسم. [عن Note, Biotech News Internal, Vol. 11, no. 1, 1 - 2, P. 14 (2005)].

فإذا ما أمكن تعرف المستضدات السطحية للأنماط السرطانية الرئيسة (ولقد تحقق ذلك في بعض الأورام)، فيمكن عندئذ تحميل أضداد هذه المستضدات بذيّفان، يدخل الخلايا الخبيثة فقط، ويجهز عليها. ونعود عندئذ إلى مفهوم "الرصاصة السحرية" magic bullet؛ تقنية أخفقت في ثمانينيات القرن الماضي لأسباب تجريبية، وعادت الآن لتشق طريقها إلى التطبيق الفعلي<sup>96</sup>. ويتم حالياً تفعيل الخلايا التائية سامة الخلايا بفيروس ما، فتصبح قادرة على تعرف الخلايا السرطانية من نوع محدد تماماً، وتمكن من الإجهاز عليها. وهذه هي حال التائيات سامة الخلايا المستفردة من مرضى سرطانة الخيشوم nasopharyngeal carcinoma، والمفعلة بفيروس "أبشتاين - بار" Epstein - Barr virus، التي يتم تسريبها في جسم المريض<sup>97</sup> (الشكل 8.35).

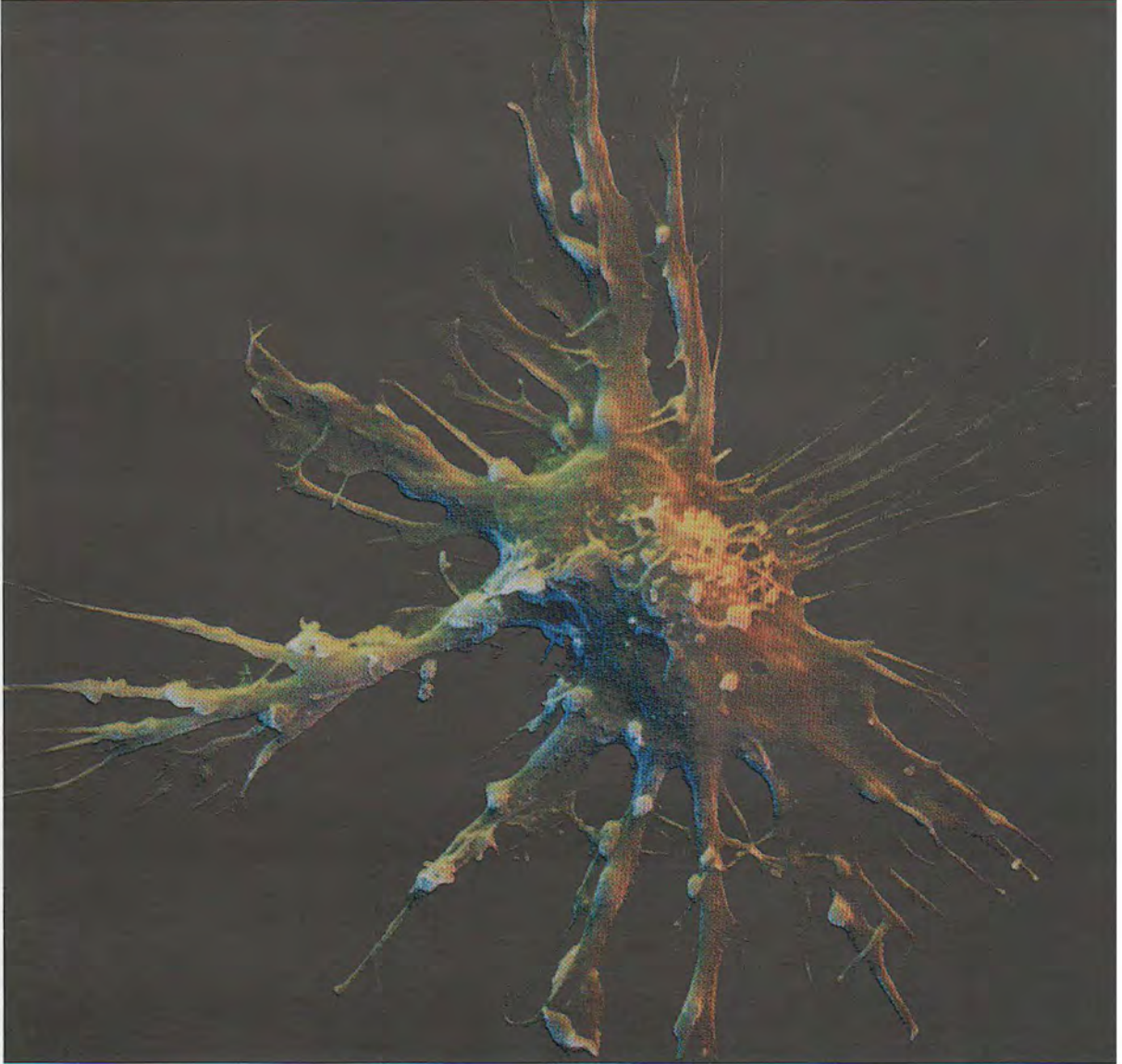




الشكل 35.8. صورة بالمجهر الإلكتروني الناقل لجسيمات فيروس "إيبشتاين بار" Epstein Barr، أحد أنواع الفيروسات الحَلْيِيَّة herps virus. ويمكن لفيروس "إيبشتاين بار" أن يُفَعِّلَ التَّائِيَّات سامة الخلايا cytotoxic T cells كي تقتل خلايا سرطانية نوعية سبق أن تمَّ تحسيس التَّائِيَّات بها. [عن، Vol. 10, Note, Biotech News Internal. (2005) no. 3, 5 - 6, P. 3].

كما يمكن "نقع" الخلايا التغصنية dendritic cells<sup>98</sup> مع حطام الخلايا السرطانية، وتسريبها إلى جسم المريض، فتقتل عندئذ الخلايا السرطانية (الشكل 8.36). كما يمكن تفعيل الخلايا التائية سامة الخلايا بالمستضدات السرطانية (الشكلان 8.37 و 8.38). وكما هو معلوم، فإن للخلايا السرطانية أشكالاً مختلفة، تتوقف على نوع السرطان، ولكنها كلها تضع على سطحها - كما سبق أن ذكرنا - بروتينات سكرية، تعمل كمستضدات سطحية نوعية، تميزها عن غيرها من الخلايا السوية ومن أنواع الخلايا السرطانية الأخرى (الأشكال 8.39 و 8.40 و 8.42).





الشكل 36.8. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية تغصنية dentritic، وُضعت على سطح صلب لإيضاح مدى التغصنات التي يشكلها على نحو فاعل غشاء الخلية. وتُعَدُّ الخلية التغصنية السلاح الأساسي للجهاز المناعي. فهي توجد في الدم واللمف والنسج كافة تقريباً. إنها الخلية التي تجوب الجسم، وتعمل كخفر. فإذا ما التقت المستضد (اللاذات nonself)؛ أي الجسم الغريب الغازي: جزيء بروتيني أو جسيم فيروسي أو جرثوم أو خلية غريبة، أو حتى خلية طافرة، أو عضو مغترس. فترصد الغازي وتبتلعه بظاهرة الالتقام الخلوي (يُرجع إلى الشكل B.24.4) بوساطة تغصناتها المذهلة. وتحطم الجسم الغريب في جسيماتها الحالة lysosomes، ثم تعرض أجزائه على سطحها، مقترناً بأحد جزيئي معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) من الصنفين الأول أو الثاني (انظر، من أجل تفاصيل أوفى عن الاستجابة المناعية، المرجع 4، ص. 298 - 304). فترى عندئذ خلايا الذراع الأول للجهاز المناعي؛ أي اللمفاويات التائية، حُطام الغازي (معيّناته المستضدية antigenic determinants)، فتنبه التائيات خلايا مناعية أخرى إلى الخطر الجاثم، فتُبْنى عندئذ استجابة مناعية إما خلطية (إفراز أضداد نوعية من قبل البائيات لتعطيل الغازي)، أو خلوية الوساطة (تنشيط التائيات سامة الخلايا لقتل الخلايا المخموجة بالفيروس أو ←





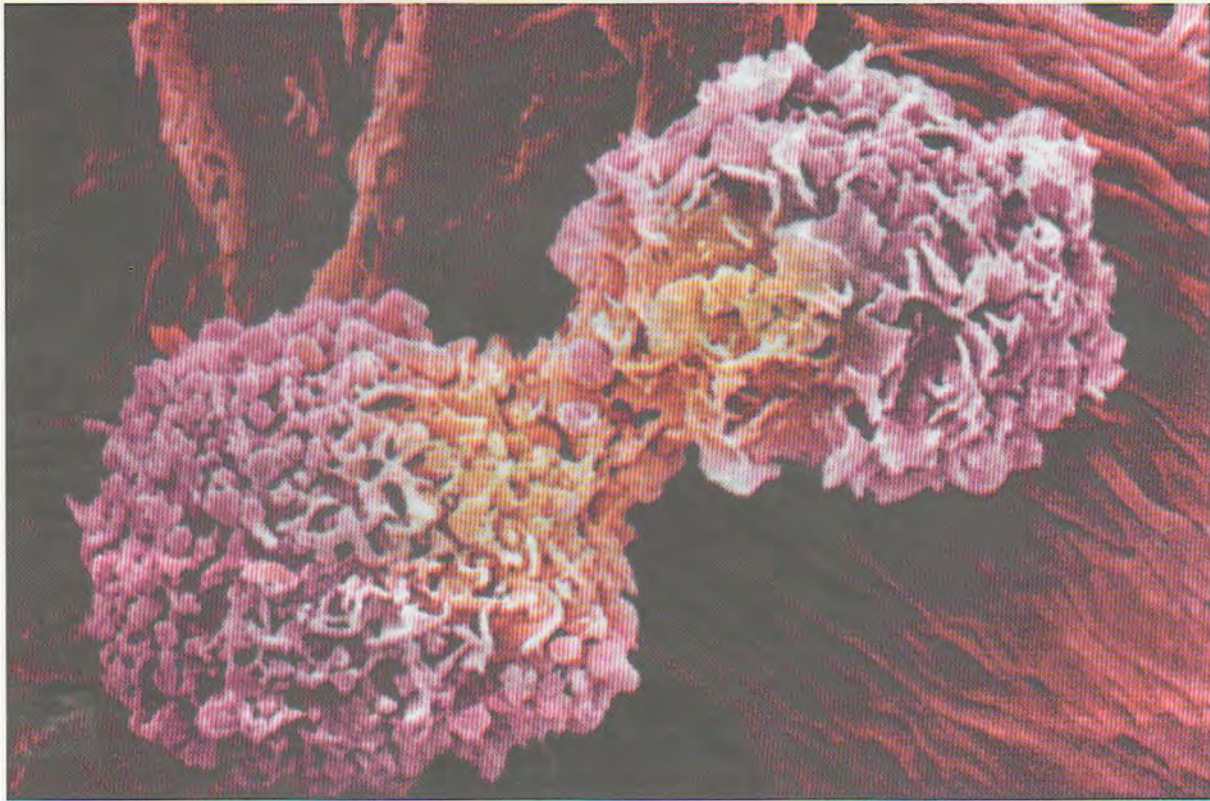
← بالجرثوم، أو لقتل الخلايا الغريبة أو الطافرة، أو لرفض الغرائس - قلب أو كلوة أو كبد، وهلمّ جرّاً - إذا كان توافقها مع الجسم غير كافٍ. [عن (2003) 364, 40 - 44, Leclerc. C. La Recherche], ص 40. ويقترح المؤلف على القارئ الرجوع إلى هذه المقالة المهمة عن العلاقة بين الجهاز المناعي والسرطان. يُرجع من أجل الخليتين الثانية والباية إلى الشكل 13.4.



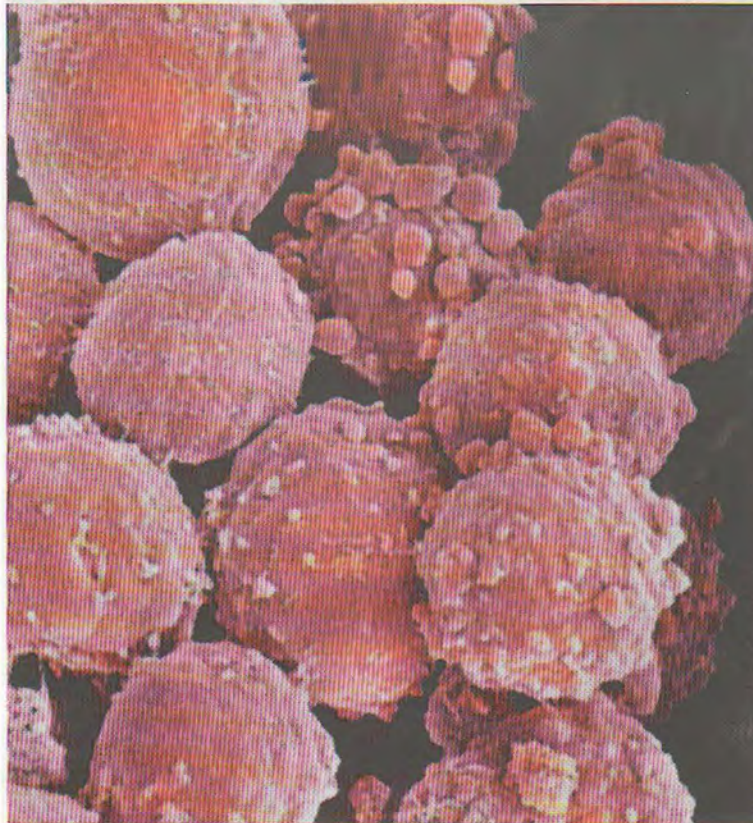
الشكل 37.8. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخليتين لمفاويتين تائيتين سامتي الخلايا (البرتقالي) تمّ تحسيسهما من قبل الخلايا التغصنية كي تقتلا الخلايا الورمية (الخُباري أو البنفسجي الزاهي mauve). [عن المرجع الوارد في الشكل السابق 36.8، ص. 44].

الشكل 38.8. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلايا ورمية لمفية تمّ تنميطها بتعرف المستضد النوعي (البروتين السكري) الذي تضعه الخلية السرطانية على سطحها، ويميزها عن أي نمط سرطاني آخر. ويقوم مركز للسرطان في جامعة وين Wayne بمدينة ديترويت بولاية ميتشغان الأمريكية بتنميط أنواع الخلايا السرطانية. لقد نمط هذا المركز حتى نهاية العام 2005 تسعة أنماط من الخلايا السرطانية من ورم لمفي وبيضاض الدم وسرطان البنكرياس وسرطان ←





الشكل 39.8. القسم A. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية سرطانية من ورم خبيث في الثدي تتأهب للانفصال إلى خليتين ابنتين؛ أي أنها في الطور الانتهائي telophase من الانقسام الفتيلي غير المبرمج (لا تسيطر آلة انقسام الخلية عليه، فتقسم على نحو مستمر). [عن Note, Biotech News Internal. Vol. 10, no. 1, 1 - 2, (2005) P. 11].

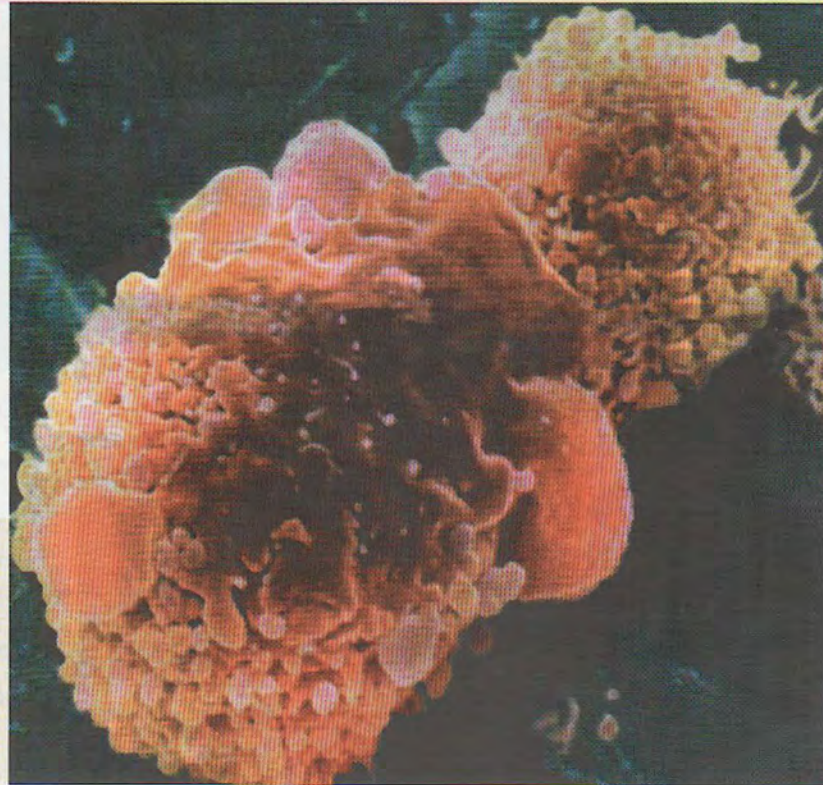


← دموي خاص بوجود الغلوبلين المناعي من الصف M (IgM) في الدم. إن تنميط الخلية السرطانية يفيد في تحسيس الخلايا الليمفية الناتية سامة الخلايا تحسيساً نوعياً بواسطة المستضد النوعي للنمط السرطاني، أو هندسة هذه الخلايا ضد النمط السرطاني، فيصبح بالإمكان القضاء على خلايا هذا النمط. [عن Cover, Biotech News Internal. Vol. 10, no. 6, 11 - 12, Pp. (2005) 1 - 6].



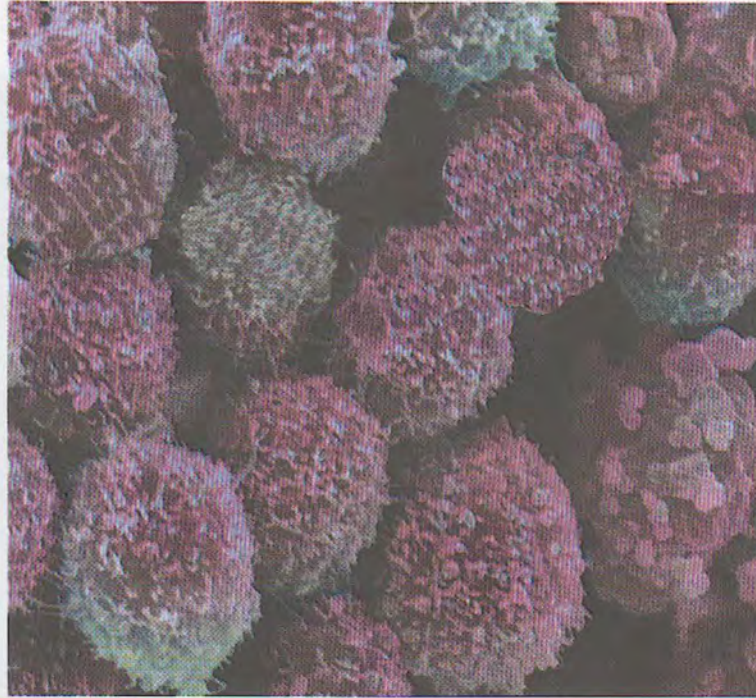


الشكل 39.8 القسم B. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية سرطانية من الثدي. [عن المرجع الوارد في الشكل 38.8، ص. 15]. قارن هذا الشكل بالشكل السابق 39.8 القسم A.

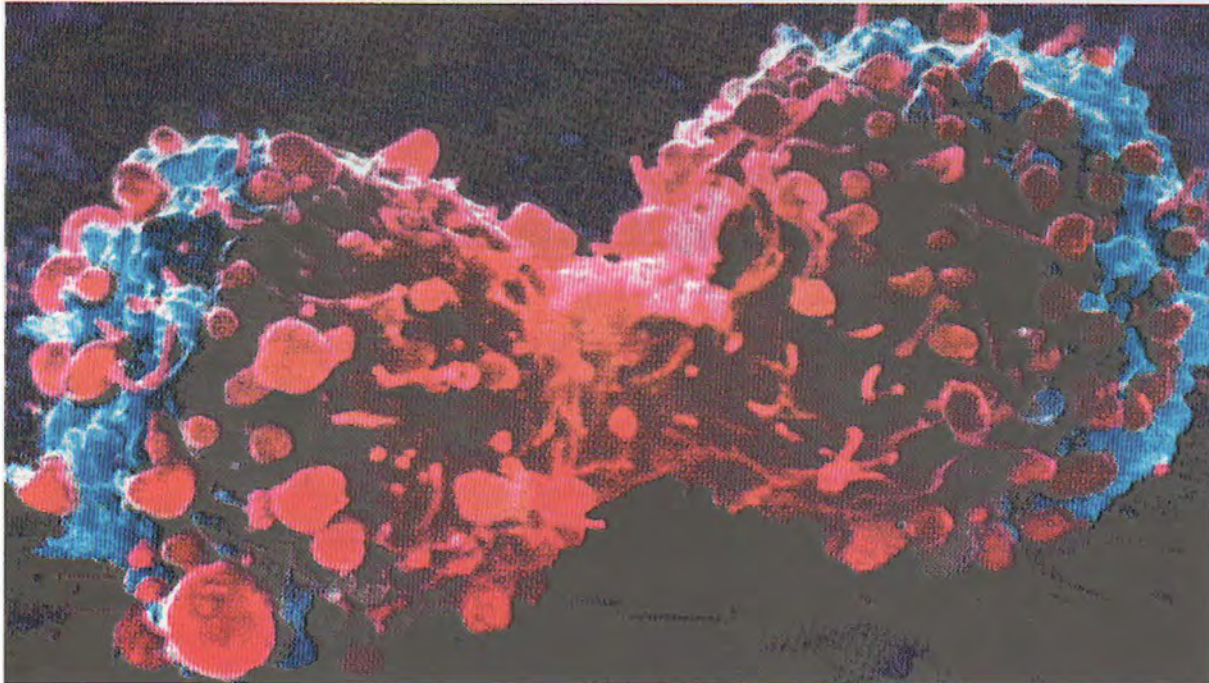


الشكل 39.8. القسم C. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية سرطانية من الرئة. [عن المرجع الوارد في الشكل 35.8، ص. 8].



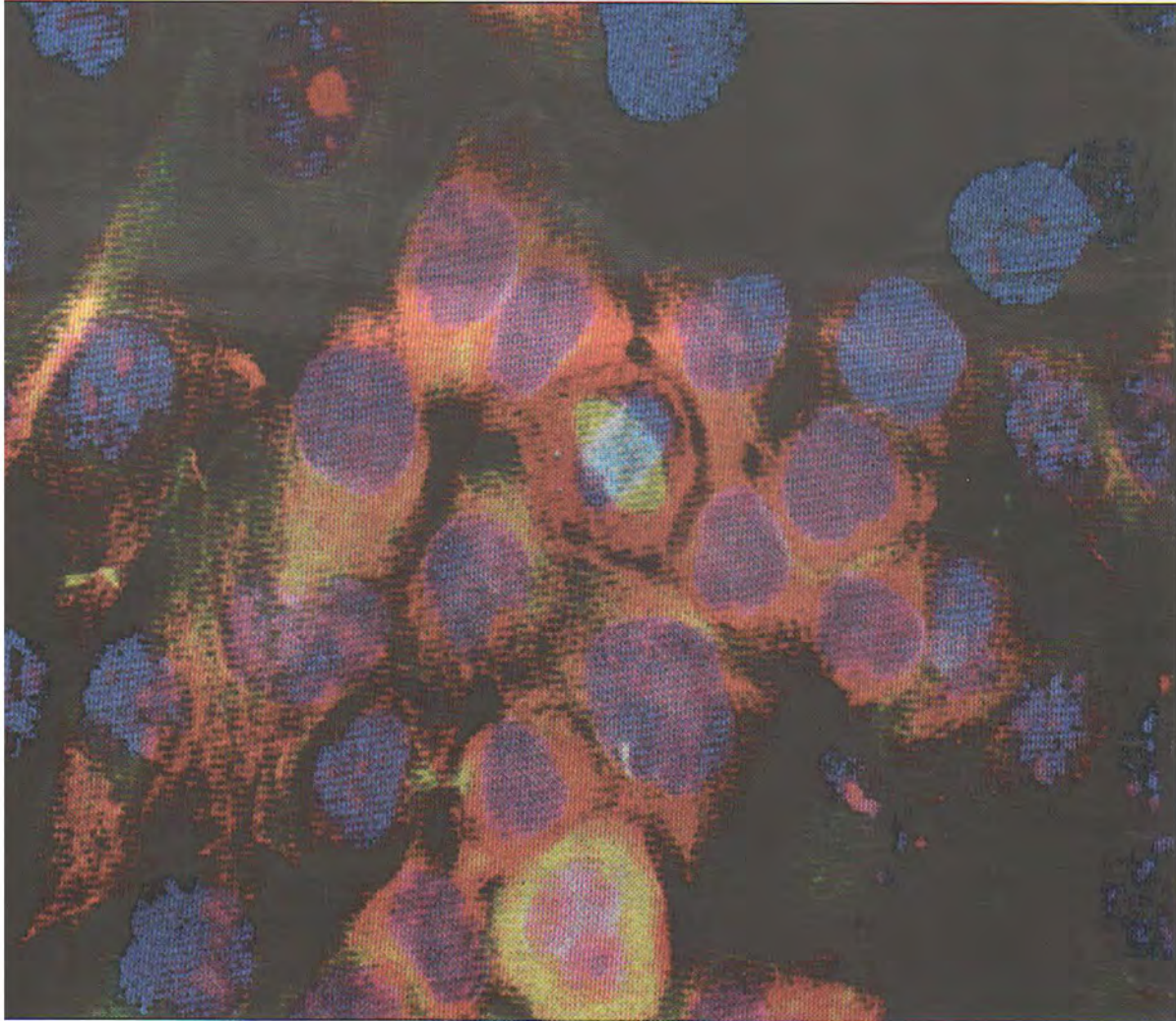


الشكل 39.8. القسم D. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلايا سرطانية من الرئة. [عن المرجع الوارد في الشكل 38.8، ص. 12]. قارن هذا الشكل بالشكل السابق 39.8 القسم C.



الشكل 39.8. القسم E. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية سرطانية من الرئة في طور الانتهاء من الانقسام الفتيلي. [عن المرجع الوارد في الشكل 38.8، ص. 17]. قارن هذا الشكل بالشكلين السابقين 39.8، القسمان C و D. قارن هذا الشكل أيضاً بالشكل 39.8، القسم A، وبالشكل 41.8.





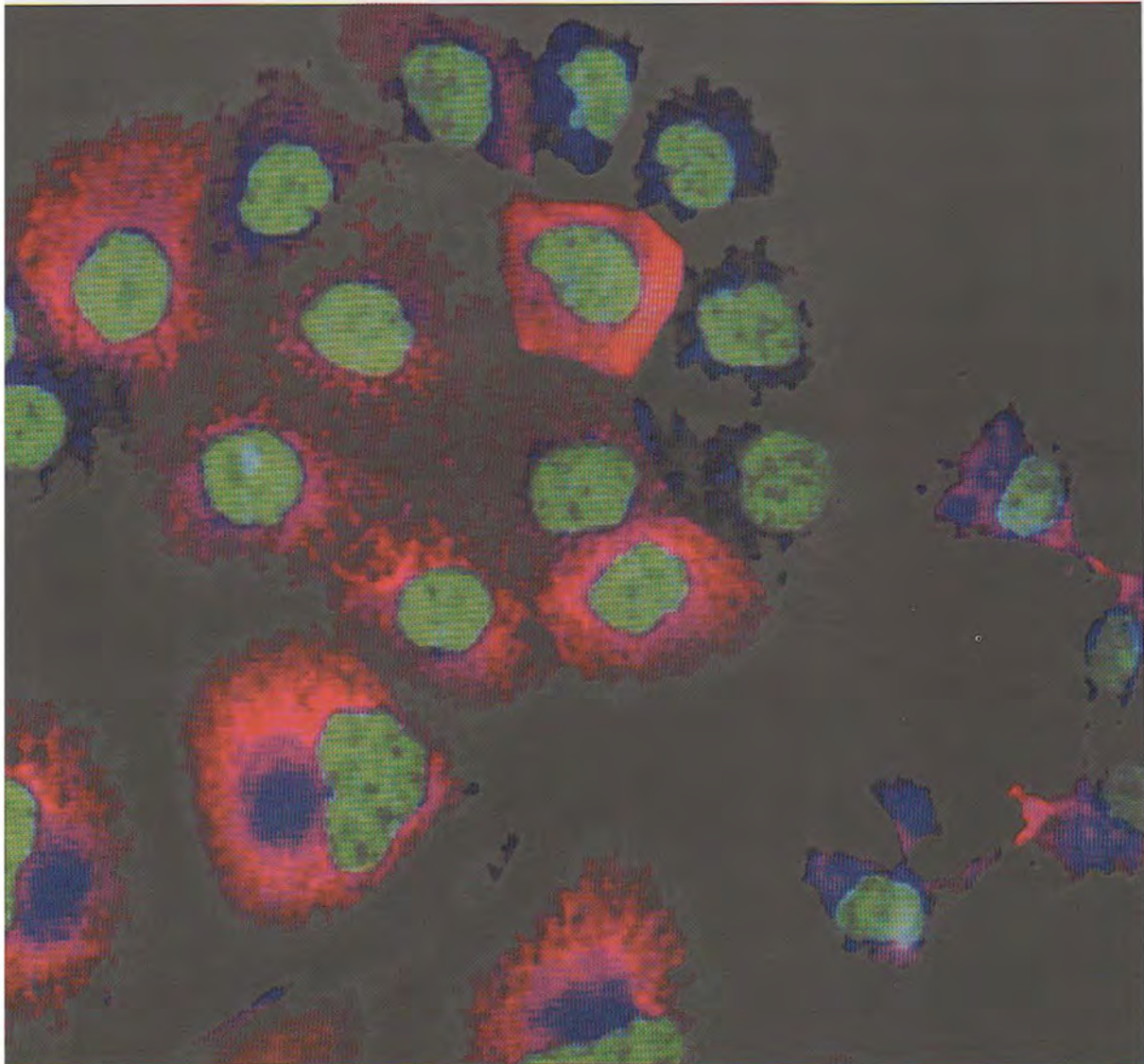
الشكل 40.8. صورة بالمجهر الضوئي المستقطب لخلايا سرطانية من الكبد. لقد تبين أن فيروس التهاب الكبد من النمط B - hepatitis B virus (HBV) مسؤول عن سرطانة الكبد الخلوية (HCC) carcinoma. ويُعدُّ هذا النمط من السرطان أكثر الأنماط السرطانية البشرية شيوعاً. كما تبين أن الأفراد الحاملة المزمنين للفيروس HBV يزيد احتمال إصابتهم بسرطانة HCC مئة مرة على الأفراد الأسوياء. [عن، Note, Biotech News Internal. Vol. 10, no. 6, 11 - 12, .[P. 10 (2005)





الشكل 8. 41. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية سرطانية من البروستات prostate (الموثة) في نهاية الطور الانتهائي من الانقسام الفتيلي السرطاني. قارن هذا الشكل بالشكل 8. 39 في ما يتعلق بالناحية الشكلية لخلايا النمطين السرطانيين: سرطان الثدي وسرطان البروستات. [عن Note, Biotech News Internal. Vol. 9, no. 2, 3 - 4, P. 4 (2004)].





الشكل 42.8. صورة بالمجهر الضوئي متحد البؤر confocal لخلايا نقائلية من البروستات prostate (الموثة). قارن هذا الشكل بالشكل 34.8 في ما يتعلق بالنقائل؛ أي تحول الورم الخبيث الصلب المتكتل إلى ورم تحرر الخلايا السطحية منه نفسها، وترتحل (تنتقل) في الدم واللمف إلى نسيج مختلفة من الجسم. وكنا ذكرنا أن باحثين تعرفوا جيداً مسؤولاً عن هذه النقائلية. [Note, Biotech News Internal. Vol. 10, no. 3, 5 - 6, P. 13 (2005) عن]

أمّا في ما يتعلق بمثبطات انقسام الخلايا (ولا نعني بهذا المثبطات التي هي على شكل جزيئات عضوية بسيطة، مثل 5 - فلورودي أوكسي يوريدين FdUR، التي تستعمل في المعالجة الكيميائية للسرطان)، فهناك طيف واسع منها، وكلها مواد طبيعية، بروتينية البنية، ويمكن استعمالها استعمالاً نوعياً. ونذكر منها جزيئات تنظيم دورة انقسام الخلية، مثل السيكلين، والكيناز cdc-1، ومماثلاتها<sup>99</sup>. أو استعمال مثبطات التيلوميراز؛ الإنزيم المسؤول عن تركيب التيلوميرات (القُسيمات الانتهازية)؛ نهايات (قلنسوات) الصبغيات، التي تُفقد في إثر كل انقسام خلوي<sup>100، 101</sup>. كما يمكن تحريض البروتين P53 (بالتفعيل النوعي للجين p53 - حارس الجينوم - والجينات الأخرى المماثلة)<sup>102، 103</sup>. كما يمكن تنشيط



العامل النووي NF - KB، الذي يتسبب في استموات الخلية السرطانية<sup>104</sup>. ويمكن أيضاً منابطة الخلايا السرطانية، وملاحظة تخربها بالجراحة الليزرية الصغرية، باستعمال البروتين المتألق الأخضر<sup>105</sup>. حتى إنه يمكن الإفادة من تثبيط العامل البروتيني الضروري لانقسام الخلايا في جراحة الأوعية الدموية تحت الضغط، وفي عمليات المجازة القلبية heart - bypass<sup>106</sup>. ومن المعارف العامة، أن فرط تمثيل نكليوتيد السيتوزين في التسلسل CpG في شريطي حلزون DNA يثبط عادة التعبير الجيني، ويوقف الانقسام الخلوي. لذا، يمكن الإفادة من تفاعل التمثيل النوعي في معالجة الخباثة<sup>107, 108</sup>. وتجدر الإشارة في هذا السياق إلى ضرورة إجراء هذه المعالجات كافة بصورة نوعية صارمة، بحيث تستهدف المعالجة الخلايا السرطانية وحدها، وليس أي خلية أخرى سوية، توجد في الدورة الخلوية الانقسامية. ذلك أن نسيج الجسم كلها (التي يزيد عددها على ثمان مئة نسيج، وربما 41 ألف نمط خلوي)، بما في ذلك الدماغ، تحوي خلايا جذعية جنينية هاجعة. وإذا لم تكن المعالجة نوعية، فإننا سنعاني من العيب نفسه، الذي يلاحظ في المعالجات الشائعة اللانوعية المستعملة حالياً في المعالجة الكيميائية أو الشعاعية للسرطان. وأخيراً، يمكن قتل الخلايا السرطانية بإعطائها جزيئات مزدوجة الشريطة من RNA الاعتراضي القصير (short interfering RNA (siRNA، الذي يتراوح طوله ما بين 18 و 25 نكليوتيداً، أو بتضادية المعنى antisense، حيث يتم إسكات نوع من mRNA ضروري لتشكيل أحد البروتينات الأساسية لانقسام الخلية، بتعطيل هذا الرسيل، ومن ثم تدركه، فيتوقف الجين، الذي يُتسخ عنه هذا الرسيل عن العمل.

## 8. 7. 2. الخلايا الجذعية

كما سنعرض في الفصل العاشر من هذا الكتاب، فإن كل نسيج من نسيج الجسم (بما في ذلك الدماغ)، يحوي خلايا جنينية هاجعة، غادرت الدورة الخلوية الانقسامية، وهجعت في الطور Go (الفضوة صفر) من هذه الدورة. وعندما تستموت خلايا في نسيج ما (ويحدث هذا بالملايين في كل ثانية)، يعود بعض هذه الخلايا الهاجعة إلى الدورة الخلوية الانقسامية، وتتكاثر، لتعوض عن الخلايا المستموتة. وتعرف هذه الخلايا بالخلايا الجذعية stem cells. وعلى الباحثين أن يعزلوا هذه الخلايا [وليس الخلايا الجذعية الجنينية embryonic stem cells]، التي يجب أن يحرم استعمالها، إلا إذا تم ضبط عدد الأجنة المتبقية من الإخصاب في الزواج (IVF) in vitro fertilization ضبطاً صارماً (بغية منع الاتجار بالأجنة، ونرى أن هذا الضبط صعب التحقيق)، ذلك أن الجنين كائن حي له قدسيته. فإذا ما تم عزل هذه الخلايا الجذعية من المريض نفسه، وأمكن توجيه تمايزها على النحو المطلوب، فستستعمل عندئذ لتحل مكان الخلايا التالفة (المتنكسة degenerated)، كما هي الحال في مرض باركنسون، والداء السكري من النمط 1 (المنوط بالأنسولين insulin independent)، وعدد كبير من الأمراض ذات الطبيعة التنكسية. فتحل الخلايا الجذعية في حال مرض باركنسون محل خلايا المادة السوداء السوداء المستموتة في قاعدة الدماغ، أو محل الخلايا بيتا في جزر لانغرهانس في بنكرياس مريض الداء السكري<sup>109</sup>، وفي مرض تشمع الكبد<sup>110</sup>. كما يمكن للخلايا الجذعية أن تحل، في حالات





معينة، محل أنواع محدودة من الخلايا الطافرة. وتجدر الإشارة إلى أن أصل الخلايا السرطانية يعود إلى الخلايا الجذعية. [انظر: Clarke, M.F. and Becker, M.W. Sci. Am. 295 (1), 52-59 (2006)].

### 8. 7. 3. هندسة النسيج

يمكن لتقنية هندسة النسيج tissue engineering، أن تستعمل كخيار مهم في استبدال عدد من الأعضاء المعتلة، والتي قد يُظن أن إعادتها إلى الحالة السوية، يمكن أن يتم بواسطة المعالجة الجينية (كاعتلال أجزاء من العضلة القلبية). ويُعمد حالياً في هندسة النسيج إلى بناء سقالات scaffolds من مكوثر polymere (بوليمير)، تأخذ شكل العضو تماماً. وتتصف مادة المكوثر، التي تشكل السقالات بأنها قابلة للتدرك البيولوجي biodegradable (أي إن الخلايا تفكك، بواسطة إنزيماتها، مادة المكوثر، وترشفها في النهاية ارتشافاً كلياً). وفي إثر بناء العضو على شكل سقالات، تبذر على هذه السقالات الخلايا الجذعية، التي تم توجيه تمايزها في اتجاه معين كي تعطي بنى العضو المعني. وما إن يتم تشكيل هذا العضو، حتى تقوم خلاياه بتقويض مادة السقالات، ومن ثم ارتشافها. وعلى هذا الأساس تم تشكيل أعضاء (أو قطع بديل)، نذكر منها المثانة والمعي والوعاء الدموي (الشكل 8. 43). ومع أنه يحدث



الشكل 8. 43. مخطط ترسمي لشريان مُهندس نسيجياً. يتألف الشريان السوي من ثلاث طبقات: الطبقة البطانية الداخلية endothelium، والطبقة المتوسطة، والطبقة الخارجية. وتتكون الطبقة البطانية الداخلية من خلايا متلاقية، ثخنها خلية واحدة، تمنع الخثار، وتنظم توتر الخلايا العضلية الملس الوعائية؛ أي تنظم التوتر الشرياني. أمّا الطبقة



← المتوسطة، فتتألف من طبقات صغرية متناوبة لخلايا عضلية ملس، ومن الأمهات matrix خارج الخلايا التي تحيط بالعضلات الملس، وتمنح الشريان خصائصه الميكانيكية. وتتألف الطبقة الخارجية من نسيج ضام رخو، عماده خلايا الأرومة الليفية وبروتينات استنادية. وتوضع في هذه الطبقة الأوعية الدموية الصغيرة التي تروي نسيج الشريان، كما توضع الألياف العصبية التي تعصب الوعاء الدموي. [عن (Niklason. L. E. Science 286, 1493 - 1494 (1999)].

الآن فعلياً إنتاج قطع من الجلد البشري<sup>111</sup>، فما تزال هنالك صعوبات كثيرة تعترض تصنيع الأعضاء الأخرى. ولقد أمكن مؤخراً تحضير خلايا جذعية جنينية فأرية، وتوجيه تمايزها إلى خلايا نخاع الشوكي للفأر. ولقد استطاعت هذه الخلايا، أن تحل محل خلايا، أتلقت صناعياً في نخاع هذه الفئران، التي أصبحت مشلولة الأطراف، والخلفية منها خاصة. وشُفيت الفئران المعالجة من الشلل بسبب ترميم المنطقة (التي تم إتلافها) ترميماً صحيحاً من الناحيتين البنيوية والوظيفية<sup>112</sup>، وذلك من قبل الخلايا الجذعية. ولكن تبين مؤخراً أن الخلايا الجذعية المغترسة تتحول فيما بعد إلى خلايا سرطانية.

#### 8. 7. 4. الجزئيات الخادعة

يُعتقد أن عدداً من أمراض المناعة الذاتية autoimmune diseases، إنما يرجع إلى استراتيجية بارعة، تلجأ إليها الفيروسات من أجل أن تتملص من مراقبة الجهاز المناعي للجسم، ومن ثم من أجل الحيلولة بينه وبين تفعيل سلاحه الثاني (المناعة الخلوية)، الذي قد يجهز عليها. لذا، فإن هذه الفيروسات، تُدخل في تركيب بعض البنى الخلوية السطحية (كغمد شوان للألياف العصبية مثلاً)، وفي الغشاء البلزمي لعدد من النسيج (كالخلايا بيتا المفرزة للأنسولين، التي توجد في جزر لانغرهانس للبنكرياس)، تسلسلات ببتيدية من بنية الفيروس نفسه، فتتخدع اللمفاويات النائية سامة الخلايا cytotoxic T cells، والقتلة الطبيعيون natural killers، وتحسبها (أي تحسب الببتيدات الفيروسية) من الذات self (من بنى الجسم نفسه)، فلا تبني ضدها استجابة مناعية. ولكن إذا ما طرأ خلل على هذه الخلايا (أو خلايا مناعية أخرى)، وتوقدت "ذاكرتها"، فتتعرف عندئذ الببتيدات ذات المنشأ الفيروسي، وتشرع باجتثاث هذه الجزئيات - التي بدت لها من اللاذات non self؛ أي غريبة - من جذورها، وتهاجم الخلايا التي تؤويها، وتنشأ، على هذا النحو أمراض المناعة الذاتية.

فإذا ما أدخلت في الجسم تسلسلات صناعية من هذه الببتيدات، أو من مكوناتها - كالدماء المطهو في حالة التصلب المتعدد multiple sclerosis، حيث تهاجم الخلايا الجذعية غمد شوان للخلايا العصبية - أو أدخلت تسلسلات من النكليوتيدات، تماثل تماماً التسلسلات، التي توجد في DNA الخلية، وتتعرفها عوامل انتساخ معينة، فيؤدي هذا التعرف في الحالة المرضية إلى تفعيل جينات ذات أثر مؤذٍ للجسم، فإن هذه التسلسلات الببتيدية والنكليوتيدية، ستعمل في الدم، أو في سيتوبلازما الخلايا، كأشراك خادعة decoys، ترتبط بها الخلايا المناعية في الحالة الأولى (التسلسلات الببتيدية)، وعوامل الانتساخ - مُفعّلات الجينات - في الحالة الثانية (حالة التسلسلات النكليوتيدية)، فلا تصل هذه أو تلك إلى الخلايا، أو إلى الجينات المستهدفة.





ونذكر كمثال على الشرك الخادع، ما اكتشفه الباحثون في ما يتعلق بالداء السكري من النمط 1 المنوط بالأنسولين<sup>113</sup>. لقد اتضح أن التائيات سامة الخلايا، تتعرف مستقبلاً بروتينياً سكرياً نوعياً، يوجد على سطح الخلايا بيتا المفرزة للأنسولين في جزر لانغرهانس للبنكرياس، فتشعر هذه الخلايا (في حالات مرضية معينة) بالترابط بهذه الجزيئات أو المستقبلات، مسببة بداية الأمر التهاباً موضعياً. ومع تقدم الجسم بالعمر، تزداد ألفة الخلايا المناعية لهذه المستقبلات، فتشعر التائيات بتدمير خلايا بيتا المفرزة للأنسولين، بالتهام أجزائها، وينشأ عندئذ الداء السكري. فإذا ما حقن في الجسم البتيد الموجود في الموقع الفعال للمستقبل، فإن التائيات سامة الخلايا، وكذلك القتل الطبيعيين، ترتبط به تاركة الخلايا بيتا وشأنها، وبخاصة إذا كان تركيز البتيد المحقون أعلى من تركيز المستقبلات الخلوية. وبدهي أن تحل معالجات من هذا النمط محل المعالجة الجينية، وتبعد مخاطر العبث بالجينوم البشري.

## 8. 7. 5. استعمال إصبع الزنك

إن إصبع الزنك هو بروتين يدخل في تركيبه الزنك، وله شكل الإصبع؛ ذو وزن منخفض نسبياً (ما يقرب 12 كيلو دالتون)، ويعمل كثنائي قسيم dimere، فيرتبط بالمحضر، ويسرع سيرورة الانتساخ. إنه واحد من عوامل الانتساخ، التي يزيد عددها على 250 عاملاً، وترمزها الجينات المثلية (انظر المرجع 4، ص. 268 - 277). إن ارتباط هذه العوامل بتسلسلات معينة من DNA هو ارتباط نوعي. ويحاول عدد من الباحثين الإفادة من سيرورة التأشير المماثل بابتكار طرائق أكثر دقة، وتختلف عن الطرائق التقليدية، حيث لا يتم في هذه الطرائق المبتكرة وضع جين سوي مكان جين معيب، كما يحدث تقليدياً، إنما الإفادة من جهاز إنزيمات تصليح DNA. فيتم في هذه التّقنيات المتقدمة توجيه أحد إنزيمات هذا النظام كي يتعرف بدقة كبيرة التسلسل الطافر في إحدى شريطي DNA، أو في كليهما، فيزيله، ويضع مكانه التسلسل السوي؛ سيرورة تحدث باستمرار في الانقسام الفتيلي السوي للخلية. ويتعرف الإنزيم التسلسل الطافر بفضل أحد عوامل الانتساخ (بروتينات ثنائية القسيم، ترتبط - كما سبق أن ذكرنا - بالمحضر، فتفسفر بوليميراز RNA، فتخفض إنتروبية الجملة، ومن ثم طاقة تنشيط التفاعل، بزيادتها الطاقة الحرة للجملة، فيسارع بوليميراز RNA إلى نسخ الجين). إن عامل الانتساخ، الذي استعمل في هذه التّقنية الجديدة هو إصبع الزنك (الشكل 8.44).

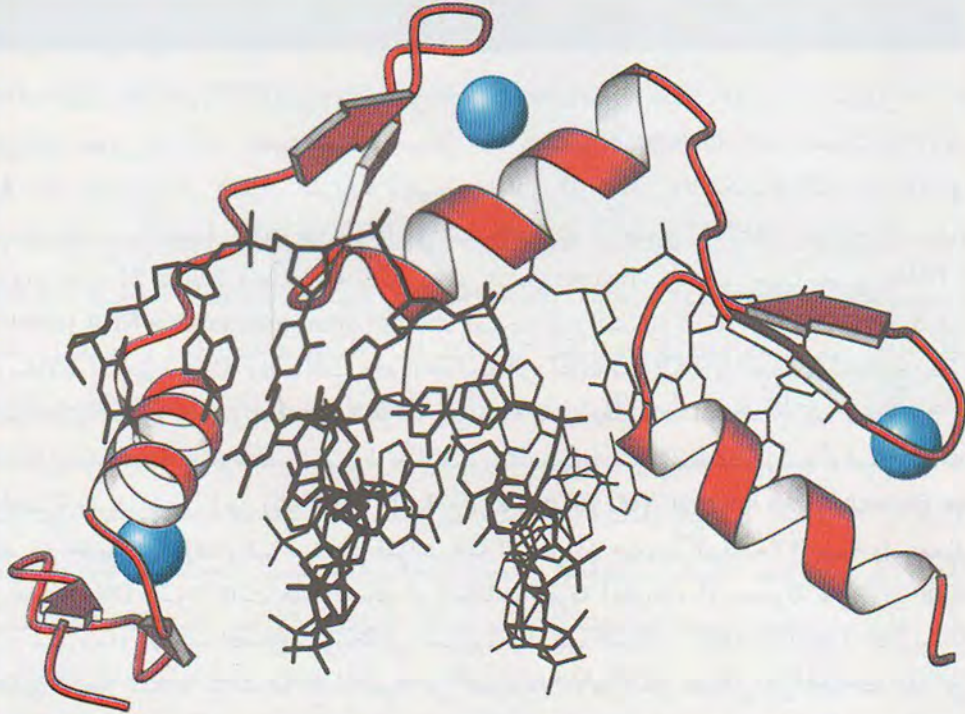
إن إصبع الزنك، يعمل كغيره من عوامل انتساخ يزيد عددها على الخمسين، وتقع حصراً ضمن النواة - كمستقبل لمجموعة من الهرمونات كارهة الماء (أي إنها تنفذ عبر الأغشية الخلوية دونما أي وسيط، كالإستروجين مثلاً). وتعرف هذه المستقبلات (التي هي عوامل انتساخ خاصة) بالمستقبلات الهرمونية النووية nuclear hormon receptors. وتشكل هذه الهرمونات كارهة الماء عائلة كبيرة من





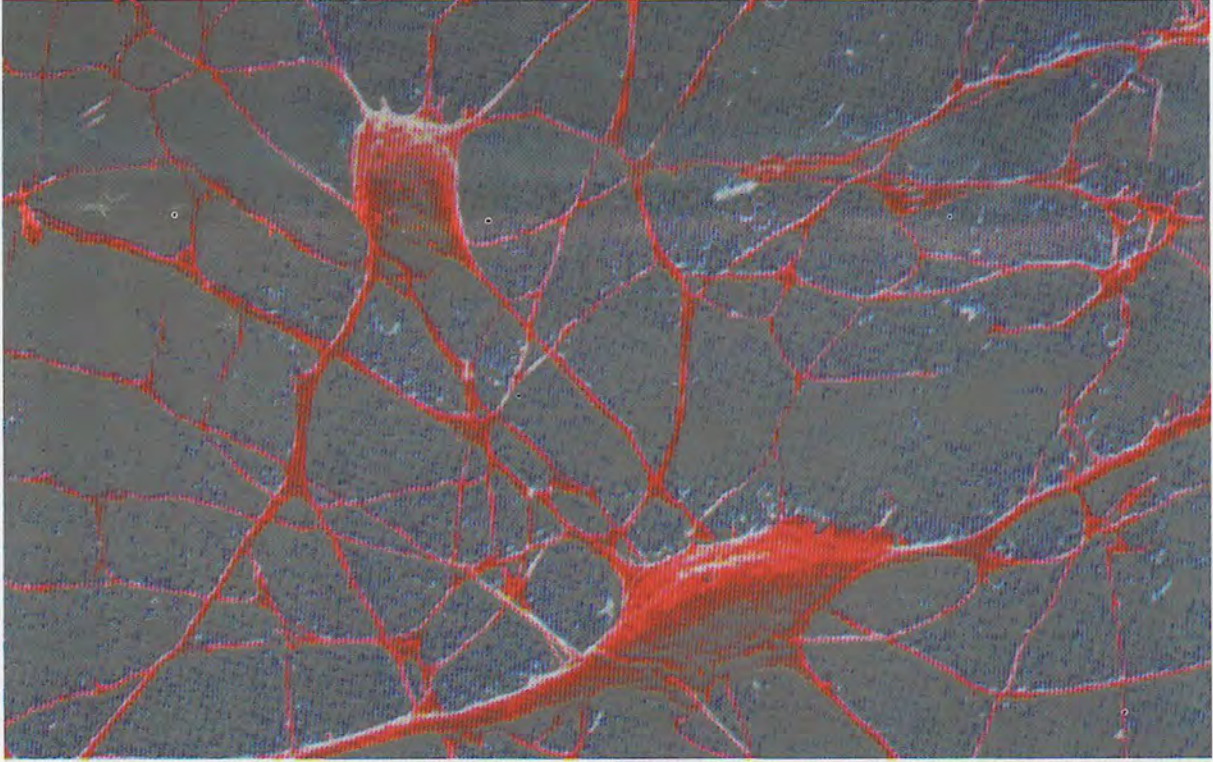
الجزيئات، نذكر منها الستيرويدات steroids، كالإستروجين وهرمونات قشرة الكظر والمبيض والخصية، وهرمونات الغدة الدرقية (الدرق)، والريتنيويدات retinoids. إن لجزيء المستقبل (عامل الانتساخ)، كإصبع الزنك مثلاً، مجالين؛ أحدهما يربط به الهرمون، والثاني يرتبط بتسلسل من DNA، غالباً ما يشكل قسماً من المحضض.

لقد تمكن فريق من الباحثين من تصميم إصبع زنك<sup>86</sup>، يستطيع تعرف التسلسل الطافر. وما إن يرتبط به، حتى يبادر إنزيم معين من إنزيمات تصليح DNA إلى إزالة التسلسل المعيب (الطافر)، ووضع تسلسل سوي مكانه، وذلك بضرورة التأشير المماثل، التي تستعمل نكليوتيدات نواة الخلية، وليس تسلسلات خارجية المنشأ، كما يحدث في المعالجة الجينية التقليدية. وتأتي نكليوتيدات DNA المنزوعة الأكسجين من إرجاع نكليوتيدات RNA (أي إرجاع OH- الريبوز في الكربون 2` إلى H-) بواسطة الإنزيم ريدكتاز الريبونكليوتيد. لقد مكنت تقنية التعرف بواسطة إصبع الزنك هذه من تصليح 20 في المئة من الخلايا المناعية الطافرة، التي أختبرت في الزرع.



الشكل 44.8. القسم A. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتيجة تحليل طراز انعراج الأشعة السينية (البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد الوظيفية) لأصبع الزنك (سُمي كذلك لأن له شكل الأصبع). وينظم أصبع الزنك، كعامل انتساخ، انتساخ جينات معينة، تظهر ذرات الزنك بالأزرق، والقسم البروتيني بالأحمر. ويرتبط أصبع الزنك (كعوامل الانتساخ كلها) كثنائي قسيم dimere بتسلسل المحضض من جزيء DNA (يُرجع إلى الشكلين 3.6 و 31.8، وإلى المرجع 4، ص. 271 - 274، وبخاصة الصفحة 272 من المرجع 4 للاطلاع على الشكل الأصبعي). [عن المرجع 13، ص. 117].





الشكل 44.8. القسم B. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخليتين عصبيتين "سويتين" من مخيخ أحد الفئران الذي كان يعاني من مرض عصبي تنكسي مماثل لداء هنتنغتون Huntington الذي يحدث في الإنسان (يُرجع إلى الفقرة 4.3). ولقد تم حقن الفئران المريضة بالفيروس الغدي (يُرجع إلى الأشكال A.20.8 و 27.8 و A.30.8)، الذي تمت هندسته جينياً ليحمل جزيئاً من RNA ذي تسلسل قصير أو صغير (sRNA)، مزدوج الشريطة، ولا يزيد عدد نكليوتيداته على 25 شفعاً (زوجاً)، وله شكل دبوس الشعر hairpin، ويعرف أحياناً بجزيء RNA الاعتراضي القصير short or small interference RNA (siRNA) (يُرجع إلى الشكل 6.5، وإلى الفقرات 1.3، و 5.2.1، و 5.2.2، وبخاصة الأخيرة منها). ولقد أدت هذه المعالجة إلى إعادة بناء الخلايا العصبية للمخيخ بناءً سليماً (أو ربما تمّ تخلق خلايا عصبية وعصبونات جديدة عوضاً عن الخلايا والعصبونات المتكسفة) كما يتضح من الشكل. كما أن الفئران المعالجة استعادت الوظائف الفيزيولوجية السوية للمخيخ؛ مثل ضبط التوازن والوضعية posture وتنسيق الحركات العضلية تنسيقاً سوياً. [عن (Note, Biotech News Internal. Vol. 10, no. 2, 3 - 4, P. 14 (2005)].

ونعود لنؤكد من جديد ما أوردناه غير مرة عبر فقرات هذا الفصل أن صعوبة المعالجة الجينية باستعمال شدف أو جينات من جزيء DNA، سواء كانت هذه الشدف أو الجينات منفردة (عارية)، أو محمولة على ناقل vector (بلزيميد أو فيروس أو ليبوزوم)؛ إن هذه الصعوبة موروثة في سيرورة التأشير المماثل: فكلما كان عدد نكليوتيدات التسلسل من DNA الذي سيغرز قليلاً، كثرت مواقع الانغراز في الجينوم، الأمر الذي سيؤدي إلى إحداث خلل في الوظائف السوية لهذه الجينات (نتيجة الغرز العشوائي واضطراب التنسيق النظامي الدقيق في عمل الجينوم كجملة غاية في الانتظام والدقة). وقد يكون هذا الخلل مميتاً، أقله نشوء الأورام الخبيثة. وبالمقابل، كلما كان عدد نكليوتيدات التسلسل من DNA الذي سيغرز (بغية المعالجة الجينية) كبيراً للإقلال من عدد مواقع الانغراز، تتضاءل احتمال حدوث هذا الانغراز. وبدهي أن الإنسان ليس أداة للتجريب الجيني أو الاستنساخي. وإذا كان أمر معالجة الأمراض الوراثية بالمعالجة الجينية سينجح مستقبلاً، فلن يكون على الأغلب بالطريقة التقليدية للمعالجة الجينية؛ أي الغرز المباشر بالتأشير المماثل لتسلسلات من DNA عارية أو محمولة. وإذا كان التأشير المماثل قد نجح عملياً في الفئران والأغنام مثلاً (يُرجع إلى الشكل A.21.8 و B، والشكل 22.8)، فلا يمكن اعتبار هذا النجاح مذهباً<sup>١</sup>

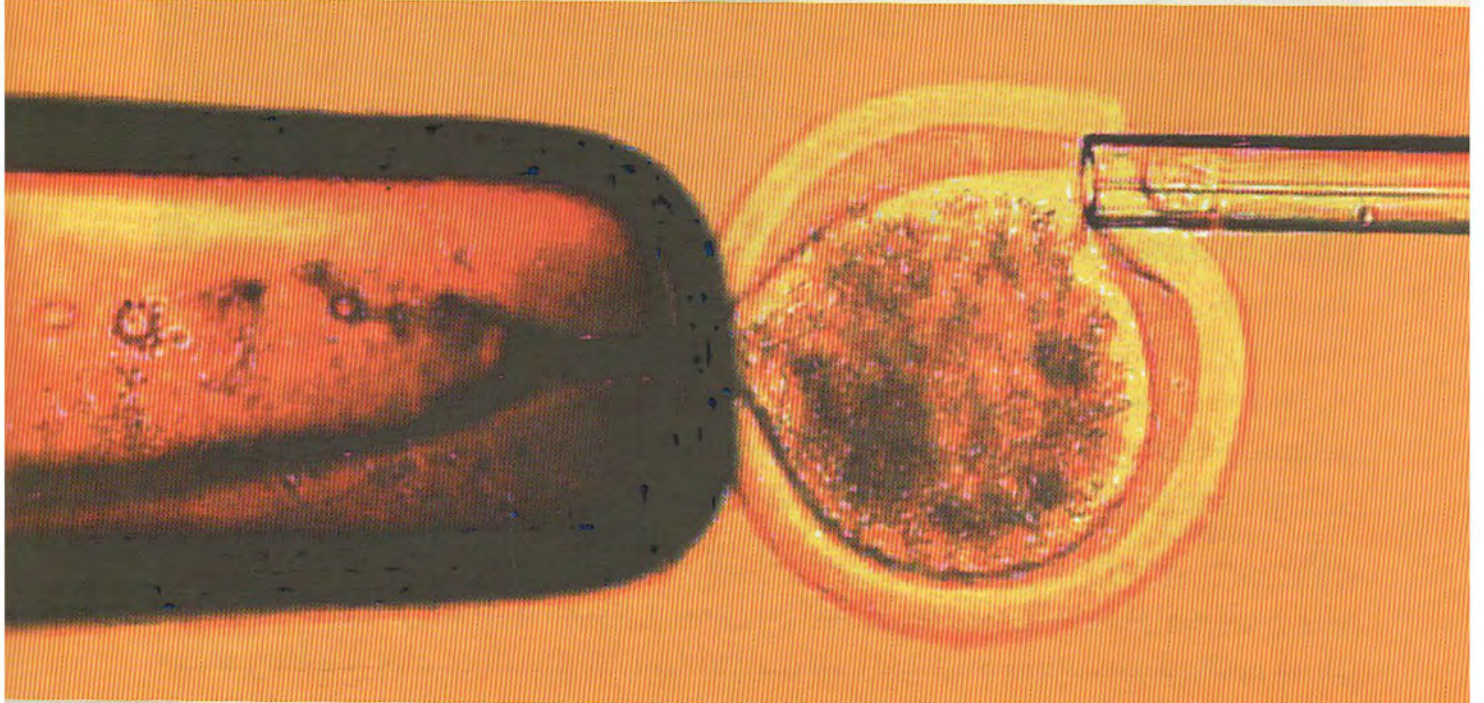




← إحصائياً بسبب العدد الكبير من التجارب الفاشلة. كما أن التأشيب المماثل قد ينجح فعلياً أيضاً في تعطيل جين ما، ولكن إحصائياً يبقى على تخوم الإخفاق. ونعود لنقول إن أمر معالجة الأمراض الوراثية "جينياً" قد ينجح مستقبلاً عن طريق مقاربات أخرى، كتعرف الجين الطافر بوساطة أحد عوامل الانتساخ (أصبح الزنك مثلاً، كما في الشكل السابق A.44.8)، حيث تقوم إنزيمات تصليح DNA (ربما بضرورة التأشيب المماثل) بإزالة الجين المعيب، وتركيب تسلسل سوي داخل النواة ليحل مكان الجين الطافر. أو عن طريق استعمال أنواع من siRNA تعترض الرسيل (mRNA) المعيب، وتقوضه، فتعطل (تُسكت) في النهاية الجين المعيب الذي ينتسخ mRNA غير السوي. أو ربما بتقنيات أخرى لا تقوم على الغرز المباشر لتسلسلات من DNA. وقد يُذكر الإسكات الجيني آف الذكر باستعمال بعض الأدوية الشائعة واسعة الاستعمال. كالعقار المستعمل في تعطيل الإنزيم الذي يتدخل في إنتاج حمض اليوريك (تثبيط الإنزيم أوكسيداز الزنتين xanthine oxidase التي تحفز تحول الهيبوزنتين hypoxanthine إلى زنتين ثم إلى يورات / urate حمض اليوريك). والألوپيرينول allopurinol هو العقار الأكثر استعمالاً في تثبيط فعل أوكسيداز الزنتين. ونرى شخصياً أن تثبيط إنتاج اليورات / حمض اليوريك سيعمل بآلية التغذية الراجعة feed - back mechanism على تثبيط إنتاج أوكسيداز الزنتين من قبل الجين الذي يُرمّزه (يُكوّده) طالما أن العقار متاح في الدوران. ويمكن سحب هذا النمط من التفكير الاستنتاجي على بعض الأدوية المستعملة في تخفيض التوتر الشرياني، والتي تثبط الإنزيم الذي يحول الأنجيوتنسين I (angiotensin I) الذي تفرزه بطانة الأوعية الدموية، وبخاصة الشرايين (يرجع إلى الشكل 43.8)، وهي الإنزيم قالب (محول) الأنجيوتنسين (ACE) angiotensin converting enzyme. إن ACE يقلب (يحول) الأنجيوتنسين I غير الفعال إلى أنجيوتنسين II الذي يسبب تقلص العضلات الملس للوعاء الدموي، ومن ثم يتسبب في فرط التوتر الشرياني. إن تراكم الأنجيوتنسين I في الدم قد يؤدي بالتغذية الراجعة إلى تثبيط الجين المسؤول عن إنشاء ACE طالما أن العقار (مشتقات الرامبيريل ramipryl خاصة) متاح في الدوران. وقد تفسر هذه الظاهرة تأخر التأثير الفيزيولوجي لمثل هذه العقاقير.

وخلاصة القول، بناء على تجارب المعالجة الجينية، التي أجريت حتى الآن، وتمت فيها معالجات مجموعة systemic (أي شاملة)، كمتلازمة عوز المناعة المتضام الوحيم (SCID)، وتسببت في موت كل الذين تمت معالجتهم، وبالنظر إلى التناقض الذي عرضنا له، والمتعلق بطول منطقتي التبادل (التصالب) في التأشيب المماثل؛ بمعنى أنه كلما قلَّ عدد نكليوتيدات كل منطقة من هاتين المنطقتين، أصبح التأشيب المماثل (التبادل) أكثر سهولة، ولكن ازداد عدد المواقع في الجينوم، التي يتم فيها الانغراز. والعكس صحيح تماماً؛ أي كلما كَبُرَ عدد نكليوتيدات منطقتي التأشيب المماثل، قلَّ عدد المواقع، التي يتم فيها الانغراز، ولكن أصبح التبادل (التأشيب المماثل) أكثر صعوبة. بناء على ذلك، وأيضاً على ما ينجم، نتيجة حدوث تأشيب مماثل (تبادل) في غير المنطقة هدف المعالجة، وما يستتبع ذلك من مضاعفات، غالباً ما تكون مميتة. بناء على كل هذا، وما لم يتحقق اختراق علمي غير متوقع، نرى أن يتم إيقاف تجارب المعالجة الجينية إيقافاً كلياً لعدم أخلاقيتها. [يرجع السبب أننا أوردنا في هذا الفصل أشكالاً عديدة نسبياً لأنواع الخلايا السرطانية إلى أمرين: 1. ضرورة التأكيد على التنوع الكبير للخلايا السرطانية. 2. حقيقة أنه يتم حالياً وضع أطلسين لجينومات الخلايا السرطانية، أحدهما من قبل فريق أمريكي، والآخر من قبل فريق إفرنسي. وتبين في نهاية العام 2006 أن ورم الثدي في المرأة ينشأ بسبب تغير تسلسلات DNA في 122 جين، وأن ورم القولون البشري ينشأ بسبب تغير تسلسلات DNA في 69 جيناً. انظر: [Moinet, M-L. LaRecherche 402, 22 (2006).









## الفصل التاسع

### الاستنساخ البشري وأخلاقياته

#### 9.1. مقدمة عامة

من الواضح أنه بالإضافة إلى موضوع التّفانة الحيوية - وهنالك عشرات الشركات عالمية الانتشار، التي تسعى لتحضير مواد دوائية نادرة، معظمها بروتينية الطبيعة، كما تحاول إيجاد طرائق علاجية لكثير من الأمراض - هنالك ثلاثة موضوعات رئيسة تحتل مركز الصدارة في البيولوجيا المعاصرة، وهي: المعالجة الجينية التي كرسنا لها الفصل السابق، والاستنساخ البشري الذي سنعالجه في هذا الفصل، والخلايا الجذعية التي سنخصص لها الفصل التالي. وسنفسح متسعاً في كل فصل من هذه الفصول الثلاثة للقرينة الأخلاقية. وتجدر الإشارة إلى أنه يمكن، في ما يتعلق بالاستنساخ عموماً، الرجوع إلى دراسة شبه مفصلة كانت قد نُشرت بهذا الشأن<sup>124</sup> (\*).

وكما هو معلوم، يمكن تعريف الاستنساخ - موضوع خرج من نطاق الأساطير ليصبح من الناحية العلمية مركزياً عام 1997، عندما أعلن عن استنساخ النعجة "دولّي بارتون" Dolly Parton - بتعاريف مختلفة، قد يكون التعريف الآتي أكثرها شمولية ودقة: إنشاء كائن حي بجينوم تم اختياره مسبقاً، وذي خصائص وراثية معروفة. إن هذا التعريف يطرح، في ما يتعلق بالإنسان، مباشرة الجانب الأخلاقي، ذلك أنه يتناول أمرين أساسيين خطيرين، لا وجود لهما في الطبيعة (في التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى)<sup>4</sup>: أولهما تدخل العامل البشري الإرادي، وثانيهما اختزال موضوع الخلق إلى سيرورة تجريبية تتم في المختبر. والاستنساخ هو ضرب من التوالد اللا جنسي، يتم فيه نقل نواة خلية من البالغ، ووضعها في بيضة أزيلت نواتها، ثم حُرّضت هذه البيضة على الانقسام لتبدو وكأنها قد أُخصبت للتو. وعلى جينوم النواة المنقولة - من أجل أن تشرع في الانقسام، وتنجح في تشكيل الجنين - أن تعاني

\* إن المراجع التي تحمل الأرقام 114 - 123 وردت في الفصل الحادي عشر "أزمة البيولوجيا المعاصرة".





على نحو سوي سيرورة معقدة من التغييرات، تعرف إجمالاً بـ "إعادة البرمجة" reprogramming، وبتعبير ساذج جداً، إعادة البالغ إلى رضيع.

ولقد درج أيضاً لدى تعريف الاستنساخ، تعبير "النقل النووي" nuclear transfer، مصطلح استُعير من علم الجنين التجريبي، واستعمل في المختبر منذ خمسينيات القرن الماضي، وتناول على وجه الخصوص الضفادع؛ لضخامة حجم البيضة من جهة، ولسهولة الحصول عليها في أي فصل من فصول السنة من جهة أخرى. ومع ولادة "دولي"، تواترت الأبحاث ومقالات المراجعة حول الاستنساخ بتسارع لافت للنظر<sup>125 - 129</sup>. وأُعلن في العام 2002 عن استنساخ أول جنين بشري، وصل بصعوبة إلى مرحلة الخلايا الست<sup>130</sup>. وكما سنعرض لاحقاً، فلقد نُشر أول تقرير "موثق" عام 2004 عن استنساخ 30 جنيناً بشرياً، وصلت مرحلة "الكيسة الأريمية" blastocyst، من أصل 242 بيضة بشرية. جنين واحد منها فقط أعطى خطأً ثابتاً من الخلايا الجذعية<sup>131</sup>. [كما سنبين في ما بعد، فلقد اتضح في نهاية العام الفائت (2005)، ومطلع هذا العام (2006)، أن كل هذه الأبحاث المتعلقة بالاستنساخ البشري كانت مزورة جملة وتفصيلاً، انتحلها الطبيب البيطري والباحث الكوري "وو - سك هوانغ" [Woo - Suk Hwang]. وحتى عام 2003، كانت تُعرّف المستنسخات على نحو جازم على أنها نسخ طبق الأصل عن الكائن الذي زود النواة، ولكن تبين في الثديات التي تم استنساخها أن الأمر ليس كذلك<sup>132</sup>. وبغية إنهاء معاناة "دولي" من أمراض خاصة بالكبر aging - وكان عمرها ست سنوات فقط، أي تقريباً نصف مدى العمر السوي لأقرانها - تمّ تيسير موتها<sup>133</sup> euthanasia. وسنعرض لهذا الموضوع لاحقاً أيضاً. كما ويعرّف الاستنساخ البشري التوالدي Reproductive cloning - على الرغم من ضرورة تحريره تحريماً مطلقاً - على أنه أشبه بصندوق "باندورا" Pandora<sup>134</sup>: صندوق مقفل، محرم فتحه. ولكن إذا ما فتح، فإنه سيملاً الدنيا شروراً وآثاماً، دونما أي أثر للخير أو للأمل أو للرجاء.

## 9. 2. تاريخ الاستنساخ البشري

### 9. 2. 1. تاريخ الاستنساخ في الأسطورة

مع أن تاريخ الاستنساخ البشري العلمي - التطبيقي يعتبر حديثاً جداً (أتى نتيجة الاستشارة الإعلامية التي رافقت التفسير المتعجل والسطحي لأهمية حدث ولادة النعجة "دولي بارتون"، الذي أعلن عنه عام 1997)، فإن الإنسان فُكر - ربما لا شعورياً - بهذا الأمر بمجرد أن أدرك حقيقة

\* "باندورا" Pandora: في الأسطورة اليونانية، أول امرأة خلقها "هيفستوس" Hephaistos. أعطاه "زيوس" Zeus (كبير آلهة الأوليمب Olympe) صندوقاً مغلقاً، وأرسلها إلى "إبيميتيوس" Epimeteus - أول رجل خلقته الآلهة - كي يتزوجها. لكن فضول الزوج دفعه إلى فتح الصندوق المشؤوم، فهربت منه كل أنواع الخير والشر، ولم يبق في قاع الصندوق إلا الأمل والرجاء.





حتمية الموت، فتأمل موضوع الخلود ملياً. وبعد مضي آلاف السنين جاء الرائيليون (نسبة إلى "كلود فوريلهون" Claude Vorilhon، المعروف باسم "رائيل" Raël، مؤسس هذه الحركة) كي يستعملوا الاستنساخ البشري وسيلة إلى الخلود. ومع أن "راييل" ولد في فرنسا، فحركته نشأت في كندا، وسنعرض إلى هذا الموضوع لاحقاً. ويمكن القول إن الإنسان سعى منذ القدم، كما سبق أن ذكرنا، وبخاصة عندما يتقن من حتمية الموت، إلى الخلود عن طريق الآداب الأسطورية. ومن المعروف أن "جيلجامش" Gilgamesh (البطل والشاعر الملحمي الآشوري) خصص ملحمة الرائعة للبحث عن الخلود. كما أن آلهة اليونان كانوا يُعتبرون بطبيعتهم خالدين. إلا أن هنالك في الأسطورة اليونانية جانباً من جوانب الاستنساخ يستحق الإشارة إليه في معرض حديثنا عن تاريخ الاستنساخ البشري، لأنه يتعلق بفكرة الاستنساخ بحد ذاتها، وعلاقة الاستنساخ بآلهة اليونان<sup>124</sup>، الذين لا يخرجون في سلوكهم عن كونهم بشراً بكل ما في هذه الكلمة من معنى (يتوالدون، ويحبون، ويكرهون، ويتآمرون، وهلمّ جراً).

فوفقاً للأسطورة، بدأت القصة عندما أرسل إله البحر "بوزيدونوس" Poseidonos اليوناني (يقابله الإله "نبتون" Nepton عند الرومان. ويقطن "بوزيدونوس" قصرًا في قاع البحار، ويُصور أحياناً مسلحاً بمزارة ثلاثية الأشواك، وقاسى من غضبه كثيراً "أوديسيوس"، أو "يوليس" وبجارته في الأوديسة في أثناء رحلة العودة من طروادة - بعد استعادة "هيلين"، ونهب المدينة وحرقتها - إلى مملكته "إيتاكا"، حيث تنتظره زوجته "بينيلوب" وابنه "تيليماك")، أرسل إذاً "بوزيدونوس" هذا إلى "مينوس" Minos (ملك جزيرة كريت وابن الإله زيوس، ملك آلهة الأوليمب، ابن كرونوس Cronos من زوجته "ريا" Rhea، إله الصواعق؛ خلع والده عن عرشه، وجلس مكانه في جبل الأوليمب، وأشهر معبد بني له هو المعبد "دودونا" Dodona، ومثله الرومان بالإله "جوبتر" Jupiter). نقول إذاً إن "مينوس" تلقى من "بوزيدونوس" ثوراً أبيض كالثلج، ليضحي به تسييحاً بمجده؛ أي بمجد "بوزيدونوس". وتقول الأسطورة إن "مينوس" احتفظ بالثور لنفسه عوضاً عن أن يضحي به، الأمر الذي أغضب "بوزيدونوس". ومن أجل أن يعاقبه، أمر الملكة "بازيفيه" Pasiphaë (زوجة "مينوس") أن تجعل الثور يهيم بها. ولكن بفضل عبقرية "ديدالوس" Daedalos (المهندس المعماري والنحات الأسطوري؛ الذي بنى المتاهة الإلهية The Labyrenthe في كريت، و"ديدالوس" هذا يعرف دائماً كيف يتكرر. وخلدته أيضاً - بالإضافة إلى الأسطورة - مجلة "نيتشر" Nature الأسبوعية ذائعة الصيت حيث خصصت عموداً أسبوعياً لابتكاراته الأسطورية الفذة). بفضل عبقرية "ديدالوس" إذاً تم استنساخ "بازيفيه" إلى بقرة، أنجبت من الثور الأبيض مخلوقاً، أطلق عليه اسم "مينوتور" Minotor (مسخ خيمري chimeric، جسمه جسم إنسان ورأسه رأس ثور، فسجنه الملك "مينوس" في المتاهة التي بناها "ديدالوس" في جزيرة كريت، وأمره أن يطعم





سنوياً سبعة شبان وسبع عذارى، يؤتى بهم من أثينا. وبقي كذلك حتى قتله "تيزيوس" (Theseus). وتجدر الإشارة إلى أن "مينوس" جعلته الآلهة بعد موته قاضياً من قضاة ثلاثة يقيمون العدل في العالم السفلي. ويحاكم هؤلاء القضاة الأموات الأشرار الذين يحكم عليهم بالعيش في العالم السفلي، أو الجحيم.

وتتابع الأسطورة، فإضافة إلى "مينوتور"، الذي سجنه "مينوس" في المتاهة الإلهية، فإن هذا الأخير سجن أيضاً معه "ديدالوس" لفعلته باستنساخ "بازيفيه" إلى بقرة. بيد أن "ديدالوس"، صاحب الحلول الفذة، ابتكر لنفسه ولابنه "إكاروس" Ikaros أجنحة من الرياش والشمع، وطارا هارين. ومع أن "مينوس" لاحقهما حتى صقلية، إلا أنه أخفق في القبض عليهما، ولاقى حتفه هناك، وهبط إلى العالم السفلي (عالم جحيم الأموات) حيث يعمل حالياً - كما أسلفنا - قاضياً لعالم الأموات مع القاضيين الآخرين: شقيقه "رادامنتوس" Rhadamanthos (ابن زيوس من زوجته "يوروبا"، الذي كافأه والده لعدالته المثالية، التي اتصف بها في أثناء حياته، فجعله أحد قضاة الجحيم الثلاثة). أما القاضي الثالث فهو "آياكوس" Aiakos ملك "أجينا" Aegina. ولكي نتابع مصير شخصيات هذه الأسطورة الفذة، التي استهلتها - كما يُستهل عادة كل حدث كبير - شخصية ذات نفوذ واسع، وهنا الإله "بوسيدونوس"، نذكر أخيراً أن "إكاروس"، ابن "ديدالوس"، ارتفع كثيراً في أثناء هروبه الطيراني من "مينوس"، فاقرب كثيراً من الشمس، وتذبذب الشمع الذي يربط ريش أجنحته، فسقط في البحر، ومات. أما "ديدالوس"، فلا يزال طليقاً في الجو، يحوم حول كل عقل بشري فذ ومبدع، وكرمه - كما سبق أن عرضنا - مجلة "نيتشر" (التي يؤهب النشر فيها عادة لنيل جائزة نوبل) بتخصيص عمود تقريباً، ينشر فيه كل أسبوع ابتكاراته الأسطورية الفذة. وعلينا، بنزاهة "رادامنتوس"، أن نشير إلى أن "مينوس" يجلس حالياً في الجحيم مع أخيه الشقيق؛ أي من أبيه "زيوس" ومن أمه "يوروبا"، ومع القاضي الثالث "آياكوس"، وينظر بابتسامة ساخرة إلى الاهتياج البشري، الذي أثارته ولادة "دولي بارتون". أما "ديدالوس"، فيرى في هذه النعجة المستنسخة مخلوقاً، لا يستثير فيه سوى مشاعر الشفقة والحزن.

## 9. 2. 2. الاستنساخ البشري واليوجينية(\*)

ولقد بُعث "ديدالوس" من جديد عام 1923 في صورة "الرجل العصري الأول" من قبل الوراثي والبيولوجي البريطاني جان بوردون ساندرسون هالدان John Burdon Sanderson Haldane (1892-1964) في رحلة مثالية خيالية (أو طوباوية) Utopic، نسبة إلى يوتوبيا Utopia، مدينة لا وجود لها، تخيلها عام 1514 "توماس مور" Thomas More (1478-1535) في كتابه المعروف بهذا الاسم؛ تحكمها حكومة مثالية، ويعيش فيها شعب سعيد بلا هموم. إن نصف رحلة "هالدان" علمي، ونصفها





الآخر تهكمي، ووسم كتابه بالعنوان "ديدالوس أو العلم والمستقبل" Daedalus or The Science and The Future. وتجدر الإشارة إلى أن هذه الرحلة هي التي أوحى إلى "الدوس هُكسلي Al - dous Huxley (1894 - 1963)، الأديب والشاعر البريطاني، كتابه "العالم الجديد الشجاع" Brave New World، الذي نشر عام 1932. ولا ينبئنا تاريخ الأسطورة إذا ما كانت ولادة الهجين "مينوتور" (بنتائجها المفيدة) هي مجرد خطأ عرضي، أم إنها تجربة ناجحة. بيد أن "هالدان" يقدم لنا "ديدالوس" (الرجل العصري الأول) على أنه أول وأعظم رجل مبتكر في تاريخ البيولوجيا. [هكذا يُخلد "ديدالوس" ثلاث مرات: الأسطورة ومجلة "نيتشر" وكتاب "هالدان"]. ويرى "هالدان" - كوراثي - أن البيولوجيا هي فرع المعرفة العلمية، التي يجب أن يكون لها أكبر أثر في المجتمعات البشرية. لقد عاش "هالدان" حقبة سادت فيها الأفكار "اليوجينية" (\*) "eugenisme" <sup>135</sup> (من اليونانية: eu -، سابقة تعني جيد، و genesis تعني التكون، أي تحسين النسل، وهنا البشري). وتصور "هالدان" أن بإمكان "ديدالوس" تحرير الإنسانية - ويقصد هنا بصورة خاصة المرأة - من عبء التوالد الجنسي، وإشكالات الحمل. إذ سيكون بوسع الإنسان مستقبلاً - وفقاً لفرضية "هالدان" - أن يجمع مبيض النساء المتميزات جسداً وفكراً، ويحفظها في وسط مناسب مدة عشرين عاماً، حيث يحرض المبيض الواحد على طرح بيضة واحدة في الشهر الواحد - وهذا تجريباً شبه مستحيل، لأنه تنضج في المبيض الواحد شهرياً سبع بيوض إلى ثماني، إنما تطرح عادة بيضة واحدة. وسيتم عندئذ إخصاب البيوض بنطاف رجال متميزين وفقاً للمعايير كلها. تُزرع بعد ذلك البيوض المخصبة في وسط مناسب (وهذا مستحيل حالياً أيضاً) مدة تسعة أشهر، حتى ترى الأجنة النور، وتتنفس الهواء الطلق.

فإذا كان "ديدالوس" هو "الرجل العصري الأول"، فهو يعرف أيضاً كيف يتجاوز الآلهة، أو كيف ينتزع التسامح منها. وخلافاً لـ "بروميسيوس" (أحد الآلهة العمالقة، الذين هُزموا من قبل الآلهة الأولمبيين)، الذي علّم الإنسان استعمال النار بعد أن سرقها من السماء لمصلحة البشر، والذي عاقبه "زيوس" على امتلاكه هذه المعرفة - تعليم البشر استعمال النار - بتقييده بسلسلة إلى صخرة هائلة، حيث يأتي كل يوم نسر ويأكل كبده، ليتخلّق هذا الكبد في اليوم التالي. [لاحظ أن تخلق الكبد؛ العضو الوحيد تقريباً في الجسم القادر فعلاً بيولوجياً على التخلق؛ مثال من أمثلة كثيرة على صحة ما ورد في الأساطير اليونانية من ظواهر بيولوجية]. فخلافاً لـ "بروميسيوس" إذاً، لم تعاقب الآلهة "ديدالوس" على امتلاكه كل هذه المعارف الإبداعية الفذة. وعلاوة على الانتصار البيولوجي، الذي حققه

\* انظر في القواميس والموسوعات "السير فرنسيس غالتون" Francis Galton Sir (1827 - 1911)، خريج مخبر كافنديش المشهور للفيزياء بكمبريدج. يُعدُّ بحق رائد اليوجينية، ويمتُّ إلى "دارون" بصلة قرابة قوية. ينظر البعض إلى اليوجينية على أنها طليعة العرقية، وبخاصة النازية. انظر المرجع 135 من أجل دراسة شائقة لليوجينية.





"ديدالوس"، فلقد تحدّى "بوزيدونوس" إله الجبروت، واستجر أيضاً ابن زيوس (ملك آلهة الأوليمب)؛ أي "مينوس" إلى حتفه ليهبط قاضياً في العالم السفلي. وكما يقول "هالدان"، فإن "ديدالوس" كان الأول، الذي يبرهن على أن الباحث العلمي لا يأبه فعلاً بالآلهة. أضف إلى ذلك، أن ما فعله بـ "بازيفيه" يصلح رمزاً لتجسيد سيرورة الإبداع البيولوجي. إن هذا الإبداع غالباً ما يُعدُّ (في بداية تحقّقه) انحرافاً عن السوي (الطبيعي). ويتحول هذا الانحراف تدريجياً (كما يرى "هالدان") إلى طقوس يعتنقها معتقدون عزومون، وتدافع عنها قناعات مسبقة راسخة اليقين، يصعب نقضها، ولكن هل الاستنساخ البشري التوالدي هو كذلك؟ تساؤل سنجيب عليه في نهاية هذا الفصل.

### 9. 2. 3. الاستنساخ البشري غير الموثق

وكما سبق أن عرضنا، فإن الاهتمام بالاستنساخ البشري تولد مع الضجة العلمية، والقراءة السطحية المتعجلة لاستنساخ النعجة "دولي بارتون" منذ تسع سنوات (عام 1997). وسنعرض في هذه العجالة التاريخية إلى خمسة أنواع من التجارب، ثلاثة منها غير موثقة (لم تنشر في الأدبيات العلمية)، واثنتان موثقتان تم نشرهما في الدوريات العلمية. أمّا في ما يتعلق بالاستنساخ عامة، واستنساخ "دولي بارتون" خاصة، فيمكن الرجوع - كما سبق أن ذكرنا - إلى المرجع 124.

وتعد الحركة الرائية، التي أسسها "كلود فوريليهون" في كندا من أوائل المؤسسات التي أعلنت لوسائل الإعلام أنها تعمل على الاستنساخ البشري التوالدي reproductive cloning (وليس العلاجي therapeutic cloning)، لأن هذا الاستنساخ هو سبيل الإنسان إلى الخلود. وتقوم بالتجارب "السرية" الباحثة "بريجيت بواسيلييه" Brigitte Boisselier، التي سبق أن عملت مع "سيفيرينو أنتينوري" Severino Antinori، الذي ستحدث عنه بعد قليل. ويروى أن "كلود فوريليهون" (الشكل 9. 1)، الذي ولد في كليرمون - فيران - Clermont - Ferand في فرنسة، ونشأ فيها، ثم ارتحل إلى "كيبك" Quibic في كندا، حيث أسس الحركة الرائية، أو بالأحرى إحدى النحل الدينية الكثيرة الشائعة في أمريكا الشمالية، يُروى إذاً أن "فيرلهون" التقى في كليرمون - فيران صحناً طائراً يحمل أناساً من خارج الأرض، هم، كما يقول، خالقو البشرية. والاستنساخ، وفقاً له، هو الطريقة العلمية للوصول إلى الحياة الأبدية، وذلك عن طريق نقل ذاكرة فرد ما هَرم، أو جريح، أو مريض، إلى جسم مُستنسَخه الفتّي ذي الصحة الجيدة. وعندما وقعت أحداث 11 أيلول (سبتمبر) 2001 في الولايات المتحدة، نشر "فوريليهون"، أو "رائيل"، بلاغاً رسمياً، يشرح فيه أن بوسع الاستنساخ أن يجعل "الهجوم الإرهابي غير مؤثر"، كما يمكن بوساطته "محاكمة المهاجمين". إذ يمكن إعادة كل من قتل بالهجوم إلى الحياة "عندما يتحقق الطور الثالث من الاستنساخ، ذلك الطور الذي يسمح بالاستنساخ المباشر والفوري لفرد ما (هنا الضحية) بفضل النمو المُسرّع، ومن ثم تحميل المعلومات عن بعد، التي تحوي في الدماغ شخصية الفرد وذاكرته وتجاربه". فيتم بذلك إنقاذ الضحايا من الموت الأبدي. كما يتم بالطريقة نفسها





كلود فوريلون على مثال 'رائيل'

الشكل 1.9. صورة لـ "كلود فوريلون" Claude Vorilhon (على صورة "رائيل" Rael) وسُلِّمَ المؤدي إلى "الخلود" (انظر النص). لقد تعمدنا ألا نضع في هذا الكتاب صوراً للأفراد لكثرة من يستحق ذلك، وبخاصة من فاز منهم بجائزة نوبل من جهة، ولكي لا تبدو على الكتاب، من جهة أخرى، صفة الاستقطاب. ولكن رأينا أن نمّح موضوع الاستنساخ البشري قليلاً من الخصوصية لأهميته الاستثنائية في ما يتعلق بالآمال الكبيرة التي قد يبيها البعض عليه؛ سواءً علاجياً أو توالدياً أو حتى "تخليدياً". إن هذه الأهمية الاستثنائية تجعل البعض - خلافاً لأسطورة "جيلجامش" Gilgamesh الآشورية الملحمية ذائعة الصيت، وتبايناً مع ما اقتبس في ما بعد من هذه القصيدة ←





← التاريخية الغنية عن التعريف في البحث عن الخلود، وبخاصة لدى اليونان بما تصوروا من آلهة لكل شأن إنساني مهم تقريباً (انظر النص وكذلك الفقرة 2.11 وما تحويه عن الإلياذة والأوديسة للشاعر الملحمي الذي لا مثيل له "هومروس" Homer) - تجعل البعض إذاً، بما تملكه البيولوجيا خاصة والعلوم عامة من تقانات جبارة، يشكل في مقاربات لا أخلاقية خطراً حقيقياً على قدسية الإنسان (انظر الفقرة 2.6.10)؛ خليفة الله في الأرض، خَلَقَهُ الخالق على صورته ومثاله. [عن (2002) 46 - 47 (1969) De Pracontal, M. Le Nouvel Observateur].

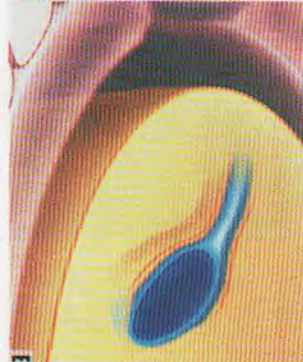
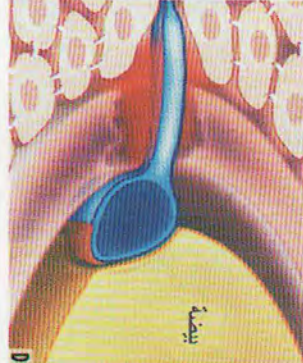
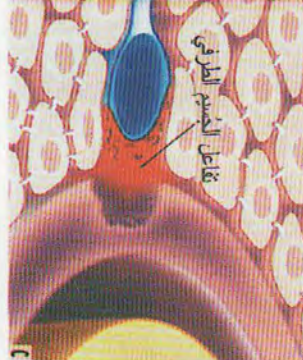
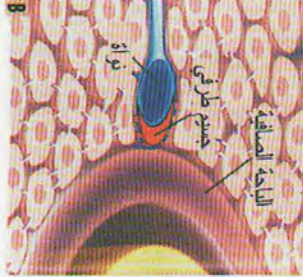
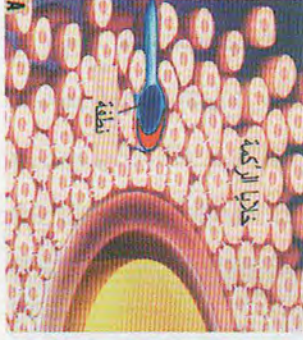
إعادة الحياة إلى مرتكبي الهجوم الانتحاري، فلا يفلتون عندئذ من العدالة. ومما يستثير الغرابة أن بعض البيولوجيين بنى أفكار "رائيل" بجدية تامة، وأن بعض الأثرياء تبرعوا بمبالغ طائلة، وأن كثرة من النسوة تسجلن للتبرع ببيوضهن، وتعهد العديد منهن بالسماح باستعمال أرحامهن للحمل<sup>136</sup>. ولكن الضجيج كان يطغى على الفعل. كما أن الباحثة الرئيسة بالحركة؛ أي "بريجيت بواسيليه"، أعلنت مع باحث شاب آخر في مطلع العام 2004 أنها استنسخت إنساناً، وستعرضه في إحدى القنوات الفضائية، ولكنها لم تفعل. كما أن المؤسسة (الشركة)، واسمها "كلوند" Clonaid، وضعت قيد البيع "ماكينة للاستنساخ"<sup>136</sup>، طرازها RMX 2010، سعرها 9 199 دولاراً (الشكل 2.9).



D.R.

الشكل 2.9. صورة للماكينة RMX 2010 التي طرحتها لـ "البيع" شركة "كلوند" Clonaid (حرفياً مساعدة الاستنساخ) الإسرائيلية. ويُقصد بالاستنساخ هنا الاستنساخ البشري. ويمكن لهذا الجهاز ذي الوظيفة الخيالية أن يشبه، ظاهرياً على الأقل، حاضنة بيوض الدجاج المخبرية. ونرى أن هذا امتهان لكرامة الإنسان، واستهتار بقدراته العقلية. ومن المثير للسخرية أن "ماكينة الاستنساخ" هذه عُرضت للبيع بسعر قدره 9 199 دولاراً. [عن المرجع الوارد في الشكل السابق 9.1].





أمّا الدراسة الثانية غير الموثقة (لم تنشر تفاصيلها في الأدبيات العلمية المرموقة)، فيقوم بها طبيب إيطالي وزوجته، سبق أن كان أستاذاً متميزاً في كلية طب جامعة روما، وله أكثر من 40 بحثاً منشوراً في الإخصاب في الزواج (IVF) in vitro fertilization، أو كما يقال: "أطفال الأنابيب" (الشكل 3.9). إن هذا الطبيب الباحث الذي ذاع صيته إيجاباً وسلباً، ويملك أكثر العيادات شهرة في روما - وربما في العالم أجمع - للإخصاب في الزواج، ويتمتع بعلاقة سيئة جداً بالفاتيكان الذي لا تبعد أبنته عن العيادة سوى بضع مئات الأمتار؛ ليس هذا الطبيب الباحث سوى "سيفرينو أنتينوري" الذي سبق ذكره (الشكل 4.9) <sup>136</sup>.

الشكل 3.9. مخطط ترسمي يوضح مراحل أربعة (A - D) من سيرورة الإخصاب في الإنسان والثدييات الحقيقية عامة. ومع أن الشكل يبين بوضوح تفعيل الجسيم الطرفي acrosome من النطفة، فإنه لا يوضح تفعيل الببضة (التفاعل القشري، وتشكل غشاء الإخصاب، وتسارع تركيب البروتينات تسارعاً هائلاً، وسيرورات مهمة أخرى وكثيرة لا مجال لذكرها). وتجدر الإشارة إلى أن الإخصاب (الذي يتوقف عليه التوالد الجنسي في عديدات الخلايا)، يُذكر كمثال مدرسي (كلاسيكي) على أهمية جزيئات أو حتى أيونات عادية، توجد بصورة طبيعية في الوسط، حتى إنها تبدو أحياناً مبتذلة؛ على أهميتها إذاً في نشوء واستمرار سيرورة في غاية الأهمية لبقاء النوع واستمراره (التوالد الجنسي). ونقص ذلك اعتماد الإخصاب في الثدييات على وجود أيونات الكربونات الحمضية  $\text{HCO}_3^-$  (انظر المرجع 4، ص. 276). إن هذه الأيونات التي تتحكم بمصير النوع تضبط تأثير أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) cyclic AMP في النطفة، الأمر الذي يؤدي إلى ثلاث سيرورات (انظر الشكل 28.7، ص. 276، المرجع 4)، هي: التمكين (capacitation، والتحرك motility والتفعيل activation. ذلك أن نطفة الثدييات تحاط، في إثر تحررها من الخصية وارتحالتها عبر المجاري التناسلية الذكورية، بغمد يقيها فعل إنزيمات الديوكسي - ريبونوكلياز والحلمة البروتينية التي توجد في رحم الأنثى. والتمكين هو السيرورة التدريجية لإزالة هذا الغمد. إن رحلة النطفة في الرحم هي رحلة بلا رجوع، تشق لنفسها في بداية هذه الرحلة معبراً بين خلايا الرُكمة cumulus (الخلايا المغذية التي تحيط بالببضة، واستعملت بسبب صغر حجمها في تجارب الاستنساخ - وبخاصة في الفئران - بحقنها كاملة، كما سئى لاحقاً، في الببضة) (المرحلة A في الشكل). ولدى تماس جسيمها الطرفي مع الباحة الصافية area pellucida للببضة، فإن الغشاء البلزيمي الخارجي للجسيم الطرفي يتمزق، محرراً عدداً من الإنزيمات، تحلّمه (تقوض) الغشاء البلزيمي الثاني (الدخلي) للجسيم الطرفي، كما تحلّمه (تدرك) أيضاً الغشاء البلزيمي للببضة. فيلتحم الغشاءان ببعضهما البعض بسيرورة جزيئية بسيطة وآتية (المرحلتان B و C من الشكل). يتشكل عندئذ نفق جزيئي تمر عبره النطفة كاملة (في الإنسان) إلى داخل سيتوبلازما الببضة (المرحلة D في الشكل). [عن (Finaz, C. et Lefevre, B. La Recherche 359, 40 - 44 (2002)].

ص. 42 - 43.





ومع أن "سيفيرونو أنتينوري" اشتهر كثيراً بعيادته الخاصة بالإخصاب في الزواج IVF (في المختبر)، فإن شهرته الحقيقية، ومعظمها سيئ، تأتت من تصريحاته الجريئة بأن غايته استنساخ إنسان. ولقد قارنته الكنيسة الكاثوليكية بـ "أدولف هتلر" عندما ساعد امرأة عمرها 47 عاماً (دخلت سن الإياس menopause) على الإنجاب بعد معالجة هرمونية معقدة، وبعد أن اغترس في رحمها بيضة تبرعت بها امرأة أخرى، وقام هو بإخصابها في الزواج (IVF). ثم استطاع في عام 1994 أن يجعل السيدة "روزانا ديلا كورت" Rosanna Della Corte تصبح - عالمياً - ذات الرقم القياسي في ما يتعلق بالحمل، فأنجبت وعمرها 63 عاماً. ومع أن الفاتيكان قارن "أنتينوري" في حالة الحمل الأولى بـ "أدولف هتلر"، فلقد وصف حالة الحمل الثانية بالبشاعة، وبأنها مغايرة لكل ما هو طبيعي، وضد قوانين الطبيعة. في حين يرى "أنتينوري" في الفاتيكان مؤسسة لا تختلف كثيراً عن مؤسسات طالبان الدينية في أفغانستان.



سيفيرونو أنتينوري

الشكل 4.9. القسم A. صورة "سيفيرونو أنتينوري" Severino Antinori ومستنسخه الافتراضي الذي كان يُفترض أن يكون الآن قد أصبح فتى يافعاً، ولكنه ظلّ وسيظل - كما نعتقد - افتراضياً. [عن المرجع الوارد في الشكل 1.9].



يبلغ عمر "أنتينوري" حالياً (2007) 61 عاماً. وُلد في قرية "أبروزي" Abrouzi في الوسط الجنوبي لإيطاليا، وكان عمه طبيباً بيطرياً، يمارس التمنية الصناعية insemination للأبقار، طريقة كانت تأسر مخيلة الفتى "أنتينوري" وهو يراقب عمه بشغف يقوم بذلك<sup>129</sup>. ومع أنه انخرط في دراسة الطب في جامعة روما عندما انتقلت عائلته إلى العاصمة، إلا أن انتقاده اللاذع للهيئة الأكاديمية الجامعية لم يتوقف، وكان

يحلو له دائماً تسميتها بـ "العصابة - المافيا - التي تدير الجامعة". وتعرّف في الكلية على "كاترينا فيرساشي" Caterina Versaci التي أصبحت بعد التخرج زوجته. تخصصاً أولاً في مبحث جهاز الهضم، ثم في الأمراض النسوية (النسويات). وبعد أن عمل الزوجان في عيادات ومستشفيات متفرقة في أنحاء إيطاليا، استقر بهما الأمر في المستشفى العمومي "ريجينا إيلينا" Regina Elena المختص بالخصوبة، وهناك شهدا لأول مرة في عام 1986 طفلاً وُلد نتيجة الإخصاب بالزجاج (IVF) بتمويل من الدولة. ولكن في إثر خلافاته الحادة مع بعض زملائه، ومع إدارة المستشفى، استقال من وظيفته في المستشفى، وافتتح وزوجته عيادة أسماها "اتحاد الباحثين للتوالد البشري". ويرجع الفضل إلى "أنتينوري" في تطوير طريقة لـ IVF في الثمانينيات، يتم فيها حقن نطفة واحدة فقط مباشرة تحت المنطقة الصافية، الحائل الذي يحيط بالبيضة (الخلية البيضية). ولقد مهدت هذه الطريقة إلى تقنية حقن النطفة داخل سيتوبلازما البيضة مباشرة. كما أنه استعمل الليزر لتسهيل اغتراس الجنين في الرحم. ولكن على الرغم من أبحاثه المبتكرة والمنشورة في التوالد البشري (وفوق عددها 40 بحثاً)، فإن شخصيته التصادية دفعته إلى إقامة ما يقرب من 36 دعوى ضد فرقاء مختلفين، يأتي الفاتيكانيان في مقدمتهم. ويروي "أنتينوري" أن أحد الكرادلة وصف طريقته بحقن نطفة واحدة مباشرة تحت المنطقة الصافية بأنها خرق للحائل الذي أقامه الله كي يحمي الحياة.



الشكل 4.9. القسم B. صورة "طفل الأنبوب" كما يتصوره أحد الفنانين الناتج عن الإخصاب في الزجاج (IVF) invitro fertilization. يُجرى الإخصاب في الزجاج (في المختبر) لامرأة تعاني من خلل في بنية الأفتية التناسلية. ويتم عادة بنطاف الزوج. كما يُجرى في حالة بعض الأمراض الوراثية الوخيمة. فيتم ارتشاف aspiration ما يقرب من ثمانية جريبات ناضجة من مبيض المرأة، وتخصب كلها في الزجاج. وعندما تبلغ الأجنة مرحلة الخلايا الثماني، تؤخذ خلية واحدة من كل جنين، وتُجرى سلسلة DNA أو الكشف عن الجين المعيب. يُغترس عندئذ في رحم المرأة ما هو سليم من الأجنة. والحالة الشهيرة في هذا الصدد هي حالة الطفلة "بريتاني أبشير"

Britani Abshire التي كان يعاني والداها من مرض مربع بأعراضه، ويموت الطفل قبل سن السادسة، وهذا

المرض هو "تي - ساكس" Tay-Sachs، الذي يكثر عادة بين اليهود بسبب تزاوجهم من بعضهم البعض. [انظر من





← أجل ولادة الطفلة "بريتاني" في الشهر الثاني عشر عام 1993 المرجع Rennie, J. Sci. Am. 270 (1), 88 - 97 (1994). لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في مجلة العلوم (الكويت)، المجلد 11، العدد 1، يناير / كانون الثاني، ص. 40 - 52 (1995). [الشكل 4.9، القسم B عن المرجع - Henig, R. M. Sci. Am. 286 (6), 51 - 55 (2003)]. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 19، العددان 11 و 12، نوفمبر / ديسمبر، (تشرين الثاني / كانون الأول)، ص 50 - 55 (2003).



الشكل 4.9. القسم C. صورة للطفلة "بريتاني أبشير" ووالديها (يُرجع إلى الشكل السابق B.4.9 من أجل السيورة التي أدت إلى ولادة هذه الطفلة، ومن أجل المرجع الذي أخذ منه هذا الشكل C.4.9). إن "بريتاني أبشير" تعتبر أول طفلة يتم التأكد من عدم وجود الجين المعيب في خلايا الجنين الذي تنامت منه بطريقة التحليل الصبغي الوراثي المدرسي (الكلاسيكي)، لأن مشروع الجينوم البشري كان يومئذ في بدايته.





وفعلاً، فإن هذه التقنية هي الطريقة الوحيدة أمام ملايين الأزواج ذوي الخصوبة الدنيا. ووفقاً لمركز مكافحة الأمراض والوقاية منها في "مدينة أتلنتا في الولايات المتحدة"، فإن 90 في المئة من مختبرات الخصوبة في الولايات المتحدة استعملت هذه الطريقة روتينياً في عام 1999، مع العلم بأن الوراثةيين يحذرون من إمكان حدوث زيوغ صبغي. ولكن ذبوع شهرة "أنتينوري" لم تنشأ من تقنية IVF، بل من مشاريعه الاستنساخية. هنالك ما يقرب من مئة مليون رجل لا ينتجون أي نطف (أي عقيمون). إن الحل الوحيد أمامهم - وفقاً لـ "أنتينوري" - هو إعادة البرمجة، أي إعادة برمجة النواة، وليس الاستنساخ. فكلية "استنساخ" cloning هي تعبير يوجد في قواميس هوليدود، ويوحى للمستمع بأنه سيحصل على سلسلة من الأفراد المثيلة؛ أي نسخ طبق الأصل عن الفرد الذي زود النواة. إن "أنتينوري" يرى في ذلك بلاهة بالغة. إن استنساخ "دولّي بارتون" هو عمل بيطري خاص بحيوانات المزرعة. ومع هذا، وحتى في هذه الحالة، وكذلك حال الحيوانات المستنسخة، يجب تجنب استعمال تعبير "استنساخ"، بل "إعادة البرمجة" reprogramming. ووفقاً لـ "أنتينوري"، صحيح أن النواة المنقولة تزود معظم DNA الفرد، إلا أن نسبة ولو ضئيلة من DNA الكائن المتشكل تأتي من كوندريات البيض، الأمر الذي يعني أن الحصول على أفراد مستنسخة هي نسخ طبق الأصل عن الكائن الذي زود النوى حدث مستحيل. [كما سنرى في ما بعد أن هذا الأمر صحيح، ولا يرجع بالضرورة إلى DNA الكوندريات فقط، بل على الأصح أيضاً إلى واسمات ما بعد الجينات - التي أتينا على ذكرها غير مرة -، وإلى عوامل بيئية، وبخاصة نمط الغذاء؛ موضوع سنعرض له لاحقاً].

وفي مؤتمر عقدته الأكاديمية الوطنية للعلوم الأمريكية National Academy of Sciences (NAS) في واشنطن في شهر آب (أغسطس) 2001، أخذ المؤتمرين بكلمة "أنتينوري" الحماسية المتوهجة، حيث حشد معه "بريجيت بواسيليه" ونجم الاستنساخ الثالث "بانايوتيس زافوس" Panayiotis zavos، الذي سنعرض له بعد قليل. [وتجدر الإشارة إلى أن "بواسيليه" - التي يصفها "أنتينوري" أنها بيولوجية جيدة، ولكنها في طريقها إلى الجنون - تركت "أنتينوري"، وتعمل حالياً باحثة رئيسة في النحلة الرائية. كما أن "زافوس" يعمل حالياً بمفرده في الولايات المتحدة]. ولقد رفض الثلاثة في المؤتمر الأنف الذكر الأفكار التي قدمها معظم المؤتمرين - بما فيهم "آيان ويلمت" Ian Wilmut من معهد روزلين بإسكتلندا ومستنسخ "دولّي بارتون" - والمتعلقة بكثرة عدد التجارب غير الناجحة (أكثر من 99 في المئة)، والموت في أثناء الحمل، والتشوهات الولادية، وهلمّ جرّاً. وتجدر الإشارة إلى أن عدد التجارب التي أجريت حتى نجحت ولادة "دولّي بارتون" بلغ 277 تجربة؛ تشكلت فيها كلها أجنة، إنما أخفقت جميعها في التنامي السوي، ما عدا جنيناً واحداً فقط، هو النعجة "دولّي بارتون".

أما الأسباب المبررة لرفض أفكار الإخفاق - كما قدمها "أنتينوري" و "بواسيليه"، و "زافوس" - فتتلخص في أنه يمكن تجنب الإخفاق بالمسح الدقيق للعيوب الوالدية، حيث يمكن عندئذ إجهاض الأجنة غير الصحيحة. فالنجاح لم يسبق أن خضعت عن كذب لكشف عن هذه العيوب. ويعترف





"أنتينوري" أنه لا توجد حالياً تقنيات للكشف عن اضطرابات الجهازين العصبي والتنفسي التي تصيب المستنسخات بعد الولادة. ولكن الإتقان الذي وصلت إليه تقنية IVF هو أكثر أماناً وأشد فاعلية في الإنسان منه في حيوانات المزرعة. ويقول "أنتينوري" إنهم ربما يزرعون الأجنة الحيوانية في أوساط غير ملائمة. ولكن معظم المؤتمرين رفض هذه التفسيرات، حتى إن الأكاديمية الوطنية للعلوم الأمريكية (NAS) أوصت بتحريم الاستنساخ التوالدي، وأبقت على الاستنساخ العلاجي.

وعندما كان يُلجأ في سؤال "أنتينوري" عن مخبراته الاستنساخية، ومكان وجودها، ومصادر تمويلها، ولماذا يُبقي أبحاثه سراً دونما نشر على الملأ، كان يجيب (بغرض السرية) أن مخبره تقع في مكان ما في آسية، وأن أبحاثه تتم باتفاق خاص بينه وبين "زافوس"، وهنالك ما يقرب من عشرين باحثاً من جنسيات مختلفة، يعملون في هذه المختبرات، ويبلغ تمويلها ما يزيد على 300 ألف دولار، تأتي في معظمها من مصادر خاصة غفلة الأسماء، كثير منها يأتي من أثرياء آسيويين وعرب. وأن إعلان النتائج لم يحن وقته بعد، لكنه استطاع أن يستنسخ أجنة بلغت مرحلة 20 خلية [أفضل بكثير مما حصلت عليه شركة "أدفانسد سل تكنولوجي" (ACT) Advanced Cell Technology]؛ أي التقانة الخلوية المتقدمة؛ في ورستر بماساتشوستس في الولايات المتحدة، التي لم تحصل إلا على جنين في مرحلة الخلايا الست، موضوع سنعرض له لاحقاً]. ويعزو "أنتينوري" تفوقه على شركة "أدفانسد سل تكنولوجي" إلى أنه يأخذ النواة من خلية بشرة جلدية عوضاً عن خلية الأرومة الليفية التي تستعملها الشركة. كما أنه يستعمل خلايا بيضية في طور مختلف من الدورة الخلوية. ولكن مع غياب التوثيق المتمثل بالنشر، يصعب الفصل في النتائج. ومع أن "أنتينوري" يواجه إشكالات كبيرة مع اتحاد الأطباء الإيطاليين، فإن عزمته لا تفتقر. وعلى الرغم من أنه يتقاضى من أجل كل عملية IVF أعلى أجر في العالم كله، فإن أكثر من 600 زوج عقيم في إيطالية وحدها، وأكثر من 6 000 زوج من الولايات المتحدة، وقعوا أسماءهم رسمياً وصراحة من أجل الاستنساخ التوالدي. وعندما يُسأل الزوجان الجالسان في الردهة الفسيحة (التي تزين الممر المفضي إليها لوحة هائلة الأبعاد ورائعة الجمال لـ "المادونا" Madonna الحامل، تحيي الزائرين بابتسامة عذبة، ملؤها الأمل والرجاء)، فعندما يُسأل إذاً زوجان ينتظران دورهما للاستشارة لماذا يأتيان إلى هذه العيادة ذات الأجور الباهظة جداً، يجيبان ببساطة: إنها العيادة الأكثر أماناً في العالم في ما يتعلق بالإخصاب في الزواج IVF<sup>129</sup>.

وإذا كنا قد استفضنا نسبياً في الحديث عن "أنتينوري" - الذي لم يُسمع عنه شيء منذ آذار (مارس) 2002 -، فإنما يرجع ذلك إلى إيجابياته وسلبياته معاً؛ لبحوثه المبتكرة في الطب التوالدي المُساعد، ولابتكاره تقنية حقن نقطة واحدة تحت حائل المنطقة الصافية، ثم مباشرة في سيتوبلازما البيضة، ولجراحته الجامحة في ما يتعلق بالاستنساخ التوالدي البشري، التي يفوق فيها الخيال الواقع. ومن جهة أخرى لاستهتاره بالاستنساخ التوالدي البشري، وضربه عرض الحائط بأخلاقيات هذا الاستنساخ، ولرفضه الاعتراف بأن التجريب على الإنسان للحصول على مستنسخ بشري لا يختلف عن





التجريب على الثدييات؛ إن من كثرة عدد التجارب الفاشلة، أو عدد الوفيات داخل الرحم - والخطر الذي يشكله ذلك على حياة الأم - وولادة مستنسخات ممسوخة، وأخيراً الأمراض المبكرة التي ستصيب المستنسخ في حال نجاح التجربة. وعلينا أن نؤكد منذ الآن - وكما سنعرض إلى ذلك لاحقاً - أن بيضة المرأة تختلف من حيث البنية عن بيضة أي نوع آخر.

أمّا العمل الثالث غير الموثق، فيعتبر هامشياً، وربما يقوم به باحث عمل، مثل "بريجيت بواسيليه" مع "أنتينوري"، أمريكي الجنسية، قبرصي الأصل، هو "باناويوتيس زافوس"، الذي ذكر اسمه غير مرة، ويشتهر باسم التحبب "بانوس" Panos، وهو طبيب مختص بمبحث الأندروجينات (الهرمونات الذكرية). وأعلن "أنتينوري" و "زافوس" في مطلع عام 2001 أنهما سيستنسخان كائناً بشرياً في غضون العامين المقبلين. وتجدر الإشارة إلى أن الاستنساخ البشري التوالدي أصبح الآن محرماً في الولايات المتحدة، حتى ولو كانت التجارب تمول من مؤسسات خاصة ليست فدرالية. وراجت إشاعة إعلامية في شهر شباط (فبراير) 2001، أن عالمين في الاستنساخ البشري - واعتُقد آنئذ أن المقصود هما "أنتينوري" و "زافوس" - سيعمدان في الأشهر الاثني عشر القادمة إلى استنساخ طفل لزوجين أمريكيين ثريين فقدوا ابنهما، واحتفظا بأجزاء من جثمانه بالآزوت السائل. وفي أواخر تموز (يوليه) من العام نفسه، أعلن أن "زافوس" سيستنسخ طفلاً. وتشير الأدبيات، حتى الإعلامية منها، أن كل ذلك كان مجرد إشاعات. ومنذ أن انفض مؤتم واشنطن الذي نظّمته في آب (أغسطس) الأكاديمية الوطنية للعلوم (NAS) حول الاستنساخ - الذي عرضنا له سابقاً - أُصيبت العلاقة بين "أنتينوري" و "زافوس" بالفتور. وعلى ما يبدو، يكرس هذا الأخير حالياً وقته للبحث العلمي الجاد في "ليكسينغتون" Lexington بولاية كنتوكي في الولايات المتحدة. وأخيراً، تجدر الإشارة إلى شركة أنشئت في كوريا الشمالية، أُطلق عليها اسم "بيوفوجن" Biofusion (أي الاندماج الحيوي)، تعمل بالتعاون مع الحركة الرأبيلية على الاستنساخ البشري، سيرورة تظل في نطاق الأقاويل والشائعات.

## 9. 2. 4. الاستنساخ البشري الموثق

### 9. 2. 4. 1. الدراسة الوحيدة الموثقة

لقد ذكرنا سابقاً أن هنالك دراستين موثقتين (أي نشرتا في مجلات علمية محكمة ومرموقة)، الأولى سبق أن أتينا على ذكرها، وقامت بها شركة "أدفانسد سل تكنولوجي" (ACT) Advanced Cell Technology (البيولوجيا الخلوية المتقدمة) في ورستر بماساتشوستس بالولايات المتحدة. والدراسة الأخرى تمت في مختبر "وو - سك هوانك" Woo - Suk Hwang من جامعة سيوول الوطنية بكوريا الجنوبية (تبين أنها كانت متحلة جملة وتفصيلاً). كان الهدف المعلن للدراستين هو الاستنساخ البشري العلاجي للحصول على الخلايا الجذعية.

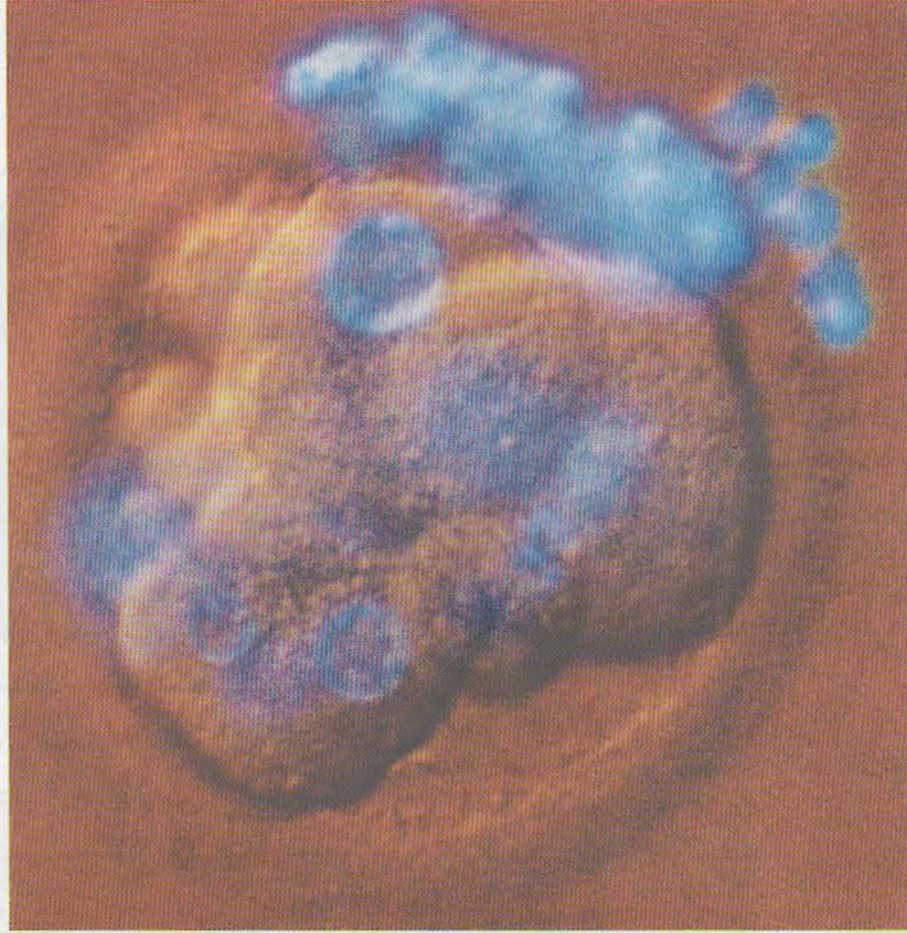




ولقد نُشرت الدراسة الأولى في مطلع العام 2002<sup>130</sup>، ومهدت شركة ACT للتجارب بدراسات نظرية<sup>137، 138</sup>، وطُبقت معايير عملية صارمة. فشكّلت الشركة، قبل البدء بالتجارب، مجلساً استشارياً للأخلاقيات. وضم المجلس بين أعضائه مختصين مستقلين مرموقين في علم الدين، والأخلاق، وفي القانون، وفي الإخصاب، ومستشارين من ذوي الاختصاصات المختلفة. وناقش هذا المجلس الاستشاري الأخلاقي خمسة موضوعات رئيسة، سنعرض لها في الفقرة الأخيرة من هذا الفصل. ثم أعلنت الشركة عن عزمها استنساخ أجنة بشرية لأغراض علاجية؛ أي للحصول على خلايا جذعية لمعالجة مرضى مصابين بالداء السكري أو باركنسون وغيرهما، وحددت في إعلانها للنسوة اللواتي يرغبن في التبرع ببيوضهن أن تكون أعمارهن ما بين 24 و 32 عاماً، وأن تكون المرأة المتبرعة قد رُزقت بطفل واحد على الأقل. وأخضعت النسوة المرشحات للتبرع لاختبارات طبية ونفسية صارمة، وأفهمت كل منهن ما سيُطلب منها، وأنها لن تتعرف الجنين المستنسخ منها، لأنه إذا نجحت التجربة، فسيكون في مرحلة الكيسة الأريمية (يتألف من 100 إلى 150 خلية، وعمره خمسة أيام تقريباً). كما أعلمن بأنهن سيخضعن لمعالجة هرمونية تستمر عدة أيام، كي تتحرر من المبيض عشر بيوض تقريباً في الدورة الحوضية الواحدة، عوضاً عن بيضة واحدة أو بيضتين. وتم في النهاية قبول 12 امرأة متبرعة، تنطبق عليهن الشروط كافة، خاليات من أي مرض خُمجي (معد)، ومستوفيات للشروط المطلوبة كافة. وجمعت منهن 93 بيضة. وكان جمع البيوض يعتمد على الدورة الحوضية للمرأة الواحدة. وكما تقول شركة ACT، فإنها دفعت لكل متبرعة مبلغ 4 آلاف دولار أمريكي؛ أي بمعدل 40 دولاراً للساعة الواحدة.

وحقن بعض البيوض (بعد إزالة النوى) بخلايا الأرومة الليفية fibroblasts، أو نوى هذه الخلايا، المأخوذة من النسيج الضام للجلد لأناس أصحاء، أو مصابين بأمراض يمكن أن تعالج بالخلايا الجذعية، التي قد يتم الحصول عليها من الأجنة المستنسخة (كمرضى الداء السكري، أو من لديه إصابة في النخاع الشوكي مثلاً). وحقن عدد آخر من البيوض (بعد إزالة نواها) بخلايا الرُّكمة cumulus (أو خلايا الرُّكمة حاملة البيضة cumulus oophorus). وخلايا الرُّكمة هذه تُغذي البيضة وهي في جريب دوغراف de Graaf داخل المبيض. وعندما يتمزق الجريب في منتصف الدورة الحوضية تقريباً كي تحدث الإباضة، يبقى عدد من خلايا الرُّكمة ملتصقاً بالبيضة، وهي خلايا صغيرة الحجم، يمكن حقنها بكاملها داخل البيضة منزوعة النواة. لقد استعملت شركة ACT ما مجموعه 71 بيضة، تم الحصول عليها من سبع متبرعات، وحقن بعضها بخلايا الأرومة الليفية كاملة، وبعضها الآخر بنوى هذه الخلايا. كما حقن قسم ثالث بخلايا الرُّكمة كاملة. وحدث التنامي الأفضل للأجنة الناتجة عن انقسام البيوض المحقونة بخلايا الرُّكمة، حيث وصل جنين واحد فقط (من أصل 71 بيضة) مرحلة الخلايا الست (الشكل 5.9)، ثم توقف عن التنامي.





الشكل 5.9. صورة جنين بشري في مرحلة "الخلايا الست"؛ أول جنين بشري مُستنسخ، تمّ استنساخه من قبل باحثي شركة "أدفانسد سل تكنولوجي" Advanced Cell Technology في ورستر Worcester بماساتشوستس بالولايات المتحدة الأمريكية. ولكن يصعب، على الرغم من عشرات التجارب التي أُجريت (أكثر من 70 تجربة)، تعرف الخلايا الست تعرفاً فرادياً واضحاً. [عن (Cibelli, J. B. et al. Sci. Am. 286 (1), 44 - 51 (2002)). لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونشرت في "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 10، العددان 2/3، ص. 16 - 21 (2002). الشكل عن الترجمة العربية، ص. 17.

كما عمدت شركة ACT إلى تنشيط ما مجموعه 22 بيضة (تم الحصول عليها من خمس متبرعات) لتنشيطاً بكرياً، أي إن نواة البيضة لم تنتزع في هذه التجارب، إنما توضع البيوض في محلول فيزيولوجي يحتوي على مواد كيميائية تغير من تركيز الأيونات (الذرات المشحونة كهربائياً) داخل البيضة، فتتفعل هذه وكأنها أُخصبت، وتشعر بالانقسام. وتعرف هذه السيورة بالتوالد البكري Parthenogenesis (أو التوالد العذري)، حيث يتنامى الجنين دونما إخصاب، وتكون الأفراد كلها مماثلة للأم. والتوالد البكري الطبيعي شائع جداً لدى الحشرات وبعض الزواحف. ويمكن في التوالد البكري الصناعي تفعيل البيضة إما كيميائياً - كما سبق أن عرضنا - أو بتعريضها لصدمة كهربائية، أو حرارية، أو حتى ميكانيكية. ومع أن البيضة تكون في الطور التالي من الانقسام الانتصافي الثاني،





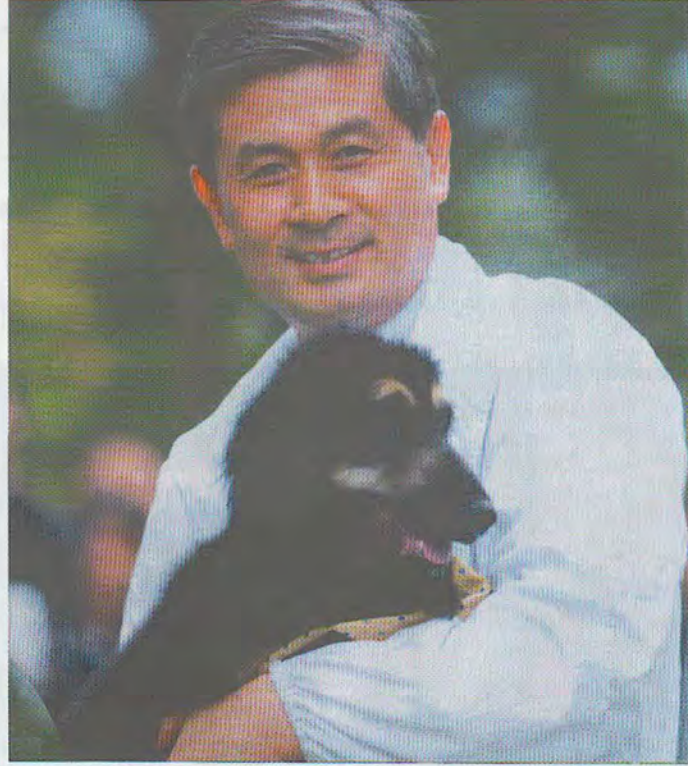
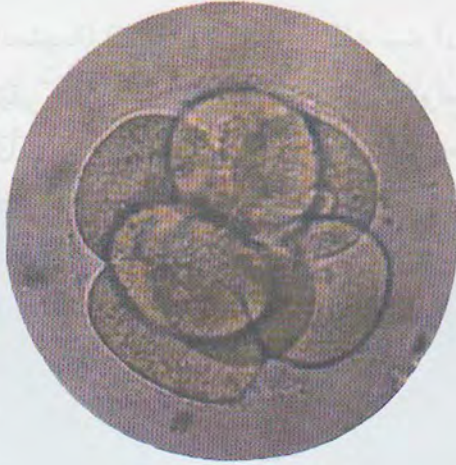
وتكون قد طرحت نصف مادتها النووية (صبغياتها) على شكل كرة صغيرة هي الجسم القطبي الأول، وتنتظر وصول النطفة كي يتم الإخصاب، إلا أنه في التوالد البكري (حيث لا توجد النطفة)، لا تبقى البيضة بنصف مادتها النووية (إلا في ذكور بعض الحشرات، كالنحل مثلاً)، إنما تستعيد الصيغة الصبغية الضعفانية (الصيغة الصبغية الطبيعية)، إما بإلغاء طرح الجسم القطبي الثاني (حالة التوالد البكري الطبيعي)، أو بإلغاء الانقسام السيتوبلازمي الأول بعد التفعيل البكري؛ أي تتضاعف الصبغيات ضمن النواة دون أن يعقب ذلك انقسام البيضة إلى خليتين ابنتين.

وكما ذكرت شركة ACT، فلقد أجرت تجارب الاستنساخ بالتوالد البكري لأنه في حال تنامي الجنين، ووصوله مرحلة الكيسة الأريمية، وتم الحصول على الخلايا الجذعية، ونجحت في إنشاء خط خلوي ثابت من هذه الخلايا (انظر الفصل التالي - العاشر). وإذا أمكن أيضاً توجيه بعض خلايا هذا الخط (التي تحفظ عادة في الآزوت السائل؛ أي بالدرجة 80 تحت صفر سلسيوس - نقطة تجمد الماء)، لتعطي مثلاً خلايا بيتا المفترزة للأنسولين في جزر لانغرهانس البنكرياسية، وكانت المرأة المتبرعة بالبيضة مصابة بالداء السكري من النمط الأول، فيمكن عندئذ معالجتها بالخلايا المشار إليها آنفاً، دون أن تتعرض هذه الخلايا للرفض المناعي من قبل جسم المرأة التي منحت البيضة، لأن الخلايا المغترسة ستكون من الذات (أي من المرأة ذاتها). وكما سنرى في الفصل التالي، فإن هذه الخلايا ليست نسخة طبق الأصل عن خلايا جسم المرأة المانحة. ومع أن المنطق في تجارب التوالد البكري الصناعي، التي أجرتها شركة ACT هو سليم من حيث المبدأ، فإن كل البيوض (وعددها 22)، التي تم تنشيطها بكرياً، وتمت تنميتها على أوساط زرع ملائمة مدة خمسة أيام، لم تصل مرحلة الكيسة الأريمية السوية. وست منها فقط تنامت إلى كرة تشبه ظاهرياً هذه الكيسة، ولكن أياً منها لم يحتو على خلايا جذعية. وخلاصة القول: إن كل تجارب شركة ACT لم تفض إلى استنساخ إلا جنين واحد، وصل مرحلة الخلايا الست (أي عاش قرابة 30 ساعة)، ثم توقف عن التنامي. وتشكل هذا الجنين نتيجة إجراء 93 تجربة على 93 بيضة بشرية.

#### 9. 2. 4. 2. الدراسة المتحلة

أما الدراسة الثانية "الموثقة" (المزورة)، فلقد نُشرت في شهر شباط (فبراير) من العام الماضي (2004)<sup>131</sup>، ثم أُتبعَت بعد 15 شهراً تقريباً (أواسط عام، 2006)<sup>139</sup> بدراسة ثانية. لقد تمت تجارب هاتين الدراستين في مختبر "وو - سك هوانغ" - الذي سبق ذكره - في جامعة سيول الوطنية بكوريا الجنوبية، حيث أصبح يُعرف "هوانغ" بـ "ملك الاستنساخ" أو بـ "بطل الاستنساخ". وكما سبق أن ذكرنا، فإن الهدف المعلن لتجارب "هوانك" هو الاستنساخ العلاجي، كما سنعرفه في الفقرة التالية. وربما يعود "النجاح" الكبير - مقارنةً بتجارب شركة ACT - الذي حققه مختبر "هوانغ" - كما ادّعى - لتجاربه الطويلة مع ثدييات مختلفة (الشكل 9. 6). فاستنساخ الفأر والخنزير أمر سهل، واستنساخ الجرذ أقل سهولة، ولكنه أصعب بكثير من القرد. وحتى الآن لا يعرف أحد سبب تفاوت صعوبة الاستنساخ لدى





الشكل 6.9. القسم الأيمن: صورة "الباحث البيطري" الذي سُمي في أوج إتقانه لتزوير الأبحاث التي نشرها (وبخاصة البحثان اللذان نشرهما في مجلة "ساينس" Science الغنية عن التعريف (انظر الفقرة 9-2-4-3)، "ملك الاستنساخ"، صورة إذاً "وو - سك هوانغ" Woo - Suk Hwang يحتضن الكلب "سنوبي" Snuppy (الذي في ما يبدو استنسخه فعلاً وليس تزويراً وفقاً لتصريح رئيس جامعة سيول الوطنية التي عمل فيها "هوانغ" حتى قبل افتضاح أمره في الربع الأخير من العام 2005 والأشهر الأولى من العام 2006). القسم الأيسر: صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لجنين بشري في مرحلة الخلايا الثماني، ادعى "هوانغ" أنه استنسخه، ولم يكن في الواقع إلاً جنيناً بشرياً نجم عن إخصاب تقليدي في الزواج. لقد نشر هذا التقرير في شهر كانون الأول عام 2005 بمناسبة إعلان "هوانغ" كذباً عن امتلاكه مختبره "بنكاً (مصرفاً) للخلايا الجذعية الجنينية البشرية" يستطيع أن يزود باحثي العالم كلهم بها وذلك طموحاً منه بأن يجعل تقانة الاستنساخ البشري والخلايا الجذعية الجنينية البشرية كتقانة الحواسيب والسيارات التي تصدرها كوريا الجنوبية إلى العالم، دون أن يتحقق من الفروق الكبيرة بين التقنيتين: الأولى تخضع لقوى الطبيعة الخالدة (إرادة الله)، والثانية يتحكم بها الدماغ البشري. وتبين في ما بعد أن هذا غير صحيح. [عن Ratel. H. Science et Avenir 706, 16 (Dec. 2005).

الشذبيات المختلفة. ولكن الصعوبة في استنساخ الإنسان كبيرة جداً. ومقارنة مع الفأر - كما يقول "هوانك" - فإن بيضة الإنسان أكبر حجماً، وأكثر لزوجة، وأشد هشاشة من بيضة الفأر<sup>131</sup>. إن بيضة الإنسان كالنفخة (البالون) إذا كانت بيضة الفأر ككرة التنس. ويقول أيضاً: إن إعادة برمجة DNA النواة البشرية، يحتاج ضعف المدة التي تتطلبها إعادة برمجة DNA نواة الفأر. كما أن مدة الدورة الخلوية لكيسة الأريمية لجنين الإنسان، تبلغ أيضاً ضعف مدة الدورة الخلوية لخلايا جنين الفأر. فخلايا جنين الإنسان تحتاج إلى وقت أطول حتى تتدبر أمور سيرورة الانقسام الخلوي. ومن أجل الحصول على الخلايا





الجدعية لجنين الإنسان، لا بد من إزالة خلايا الطبقة الخلوية الخارجية (الطبقة التي ستشكل المشيمة، وتغطي خلايا الكتلة الخلوية الداخلية)، وإلا فإن الخلايا الجدعية لن تنقسم، خلافاً لما هي عليه الحال في الفأر، حيث يمكن للخلايا الجدعية أن تنقسم بوجود خلايا الأرومة الغذائية trophoblast (التي ستشكل المشيمة) (الشكل 7.9)<sup>140</sup> (لقد ثبت أن "هوانك" لم يعمل أبداً على أجنة بشرية مستنسخة. لقد رأينا أن نبقي على هذا التحليل لدراسات "هوانغ" المزورة للدلالة على البراعة في التزوير الذي خُدع به العالم كله، وفي مقدمته مجلة "ساينس" Seeince المرموقة جداً والغنية عن التعريف).



الشكل 7.9. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لجنين إنسان في مرحلة الكيسة الأريمية blastocyste (عمره 5 - 6 أيام بعد الإخصاب، ويبلغ عدد خلاياه 100 - 150 خلية). لاحظ خلايا الكتلة الخلوية الداخلية (الطبقة الثخينة؛ الربع السفلي من الكرة - الساعة الثالثة إلى التاسعة كدائرة). تحيط بهذه الخلايا التي ستُغطي الجنين، وتُعزل منها الخلايا الجدعية الجنينية، تحيط بها خلايا الأرومة الغذائية (المغذية) التي تتألف من طبقة خلوية واحدة، ستشكل المشيمة، وتتضح في النصف العلوي من الكرة. يوجد في وسط الكرة جوف (هو جوف الأريمة blastocoele) مليء بسائل مغذٍ (الجليكوجن مثلاً) تفرزه خلايا المضغة. ويمكن أن نميز في خلايا الكتلة الخلوية الداخلية نوعين من الخلايا: خلايا الأرومة العلوية epiblast - الخارجية - (هنا السفلية، إذ صُورت المضغة - خلافاً للعادة - مقلوبة الاتجاه؛ عليها سافلها)، والأرومة السفلية hypoblast - الداخلية. وستتشكل





← الأديم المتوسط mesoderm من الأروميتين العلوية والسفلية - وبخاصة العلوية - وبينهما. بينما تشكل بقية الأرومة العلوية الأديم الظاهر ectoderm، ويشكل معظم الأرومة السفلية الأديم الباطن endoderm (انظر الشكل 14.9، انظر أيضاً الفصل العاشر). [عن (Klingler. C. La Recherche 394, 30 - 43 (2006)]. قارن هذا الشكل بالشكل 13.9.

لقد ادّعى "هوانغ" أنه استعمل في مجموعة الدراسات الأولى <sup>131</sup>242 بيضة بشرية، أتت من ست عشرة امرأة متبرعة. وزعم أنه استعمل في نزع نوى هذه البيوض تقنية تختلف عن طريقة الرشف aspiration المعيارية المألوفة، واستعاض عنها بمقاربة تعتمد على الضغط اللطيف على البيضة البشرية لإخراج النواة عبر شق صغير جداً، كان يحدثه في الغشاء البلزومي الرقيق والهش والعطوب للبيضة. أمّا في ما يتعلق بالنواة المنقولة إلى البيضة منزوعة النواة، فلقد استعمل "هوانغ" كذباً خلايا الرُّكمة كاملة بسبب صغر حجمها، كما سبق أن ذكرنا. إن العيب الذي يعاني منه استعمال خلايا الرُّكمة في النقل النووي (الاستنساخ)، يتمثل بناحيتين: أولاًهما صعوبة الحصول على هذه الخلايا، والثانية أن هذه الخلايا غير موجودة في الذكور، والجنين المستنسخ سيكون إذاً من المرأة. لقد "حصل" مختبر "هوانغ" من البيوض منزوعة النواة (242 بيضة)، التي نُقلت إليها (أو اغترست فيها خلايا الرُّكمة)، على 30 كيسة أريمية، واحدة منها فقط أعطت خطأً خلويّاً ثابتاً من الخلايا الجنينية الجذعية. فالنسبة إذاً هي 0,413 في المئة، أو 4 تجارب ناجحة من أصل ألف تجربة. وكما سنرى في الفصل التالي (العاشر)، يُشترط في خلايا الخط الخلوي كي تكون ثابتة، ومن ثم يمكن حفظها في الآزوت السائل، أن تكون الخلايا ذاتية التخلق؛ أي قادرة على الانقسام السوي المستمر، ويمكن توجيه تمايز خلايا الخط في أي اتجاه مرغوب به، فتُشتق منها خلايا عصبية أو عضلية أو عظمية أو دموية، وهلمّ جراً.

أمّا في المجموعة الثانية من التجارب، التي نشر نتائجها مختبر "هوانغ" في أواسط العام 2005<sup>139</sup>؛ أي بعد 15 شهراً تقريباً من نشر نتائج الدراسة الأولى، التي عرضنا لها للتو<sup>131</sup>، فلقد كان النجاح في اشتقاق خطوط خلوية جذعية ذاتية التجدد أكبر بكثير من مجموعة التجارب الأولى، ولكن نسبة النجاح في الاستنساخ نفسه لم تتحسن بالنسبة نفسها. وكما يزعم "هوانغ"، فإن جزءاً من النجاح الذي تحقّق في مجموعة التجارب الثانية، يعود إلى تحسين التقنيات والأوساط المستعملة في كل مرحلة من مراحل الاستنساخ. ولقد استعمل في هذه المرة 185 بيضة، تبرعت بها 18 امرأة (مقابل 242 بيضة من 16 متبرعة في الدراسة الأولى). وحصل على 11 خطأً ثابتاً ذاتي التخلق من الخلايا الجذعية الجنينية. فالنسبة في التجارب الثانية هي 5,9 في المئة مقابل 4,1 بالألف. أي إن نسبة النجاح في الحصول على خطوط الخلايا الجذعية كانت في التجارب الثانية أفضل بما يقرب من 14,5 مرة. وفي حين حصل في التجارب الأولى على خط واحد من 244 بيضة (النسبة 0,0041 خطأً للبيضة الواحدة)، فلقد حصل في التجارب الثانية على 11 خطأً (النسبة 16,8 خطأً للبيضة الواحدة). ولكن هذه الخطوط الأحد عشر أتت من 31 جنيناً نجح استنساخه، وتنامى إلى كيسة أريمية. في حين أن الخط الخلوي الوحيد في التجارب الأولى، أتى من 30 كيسة أريمية. فإنشاء الخطوط الخلوية الجذعية





هو الذي حالفه هذا "النجاح الباهر"، وليس الاستنساخ بحد ذاته (كانت نسبة تنامي الكيسة الأريمية في التجارب الأولى 30 من أصل 242 مستنسخاً؛ أي إن النسبة كانت 0,124 للبيضة الواحدة، فأصبحت 31 من أصل 185، أي إن نسبة نجاح الاستنساخ ارتفعت إلى 0,167 للبيضة الواحدة. ويرى "هوانك" نفسه أن مشكلة نجاح الاستنساخ - حتى العلاجي منه - ما تزال قائمة، على الرغم من هذا "التحسين" الكبير الذي أدخل على مراحل الاستنساخ، وعلى أوساط الزرع المستعملة. ويعتقد البعض أن كون البيوض التي جُمعت في مجموعة التجارب الثانية كانت طازجة، وأُخذت من متبرعات فتيات خصيصاً لغرض الاستنساخ، قد أسهم في هذا "النجاح" لتشكيل خطوط الخلايا الجذعية. ذلك أن البيوض التي استُعملت في مجموعة التجارب الأولى، جُمعت نتيجة المعالجة الهرمونية بقصد زيادة الخصوبة. ويقول "هوانغ" إن مختبره "يحصل" فقط على نصف عدد الكيسات الأريمية نتيجة النقل النووي، مقارنة بما يتم الحصول عليه نتيجة الإخصاب في الزجاج (IVF) (في المختبر).

#### 9. 2. 4. 3. الفضيحة متعددة الأبعاد

لقد تألق نجم "وو - سك هوانغ" Woo - Suk Hwang عندما نشرت له بحثه الأول مجلة "ساينس" Science ذات الشهرة الواسعة والنفوذ العلمي الكبير (ترقم المجلات العلمية في البيولوجيا وعلوم الصحة وفقاً لأهميتها - مدى استشهاد الباحثين بالمقالات التي تنشر في المجلة المعنية - وفقاً لسلم يتراوح بين رقم 1 كحد أدنى، ورقم 28 كحد أقصى. فمثلاً تفوز مجلة "نيتشر" Nature بـ "عامل التأثير" impact factor رقم 28، ومجلة "ساينس" بعامل التأثير رقم 27. وبالإضافة إلى الدلالة على مدى الاستشهاد، فإن عامل التأثير يعكس أيضاً مدى تأثير مقالات المجلة في تطور العلوم التطبيقية والتقانة. وغالباً ما يسبق الفوز بجائزة نوبل النشر في إحدى هاتين الدوريتين الأسبوعيتين). لقد نُشر البحث الأول في شهر شباط (فبراير) عام 2004 [انظر: Hwang, W - S. et al. Science 303, 1669-1672 (2004)]. أعلن "هوانغ" في هذا البحث، كما سبق أن أشرنا، عن استنساخ عدد من الأجنة البشرية، وصلت مرحلة الكيسة الأريمية (جنين عمره خمسة أيام تقريباً، ويتألف من 100 - 150 خلية، يُرجع إلى الشكل 7.9)، إنجاز عجز عنه العالم كله. وأهم من هذا، فإن "هوانغ" اشتق من هذه الأجنة خطأً خلوياً ثابتاً من الخلايا الجذعية، اختراق أذهل علماء العالم المعنيين كلهم، وأوقد الأمل والرجاء في نفوس عدد هائل من المقعدين المصابين بانقطاع في النخاع الشوكي، ومرضى الداء السكري من النمط الأول، ومرضى داء باركنسون، وآخرين غيرهم. وازداد العالم ذهولاً عندما نشرت له مجلة "ساينس" نفسها بعد 15 شهراً من نشر البحث الأول؛ أي في شهر أيار (مايو) عام 2005، البحث الثاني [انظر: Hwang, W - S. et al. Science 308, 1777 - 1780 (2005)]. لقد أعلن "هوانك" في هذا البحث عن استنساخ أجنة بشرية أكثر، وعن اشتقاق أحد عشر خطأً خلوياً جذعياً ثابتاً من مرضى مصابين بالأمراض السابقة. ومع أن النشر في مجلة لها هذا المستوى الرفيع والمعايير الصارمة (تُراجع المقالة ثلاث مرات من قبل فاحصين اختصاصيين للتحقق من أهمية وأصالة البحث)، فإن هيئة تحرير مجلة





"ساينس" عجلت في نشر البحث لاعتقادها أنها عثرت على بحث مذهل، وأنها ستفوز بسبق علمي كبير (تم نشر البحث بعد شهرين تقريباً من وصوله المجلة، إجراء نادر في قصر مدته).

منذ نشر البحث الأول ذاع صيت الطبيب البيطري "هوانغ" (يرى البعض أن الطب البيطري يأتي في أدنى درجات سلم البحث العلمي)، وأغدقت عليه جامعة سيول الوطنية (كوريا الجنوبية) الأموال (ما يقرب من 40 مليون دولار)، وافتتح له رئيس الدولة شخصياً مركزاً متخصصاً في الخلايا الجذعية (لقد متن "هوانغ" علاقته بالقصر الرئاسي ورجالاته). أصبح جدول مواعيد "هوانغ" مثقلاً بمواعيد المحاضرات والمؤتمرات (من الولايات المتحدة وأوروبا إلى الصين، وهلم جرأً). كما أن الصورة الواردة في الشكل B.15.9 المأخوذة من مختبر "هوانغ" ارتحلت إلى مختبرات العالم كله المعنية بالاستنساخ البشري والخلايا الجذعية وهي مثقلة بالإعجاب، كصورة الأرض التي التقطها لأول مرة من القمر ملاحو المركبة "أبولو 11" في 13 كانون الأول (ديسمبر) 1977 (انظر الصورة في المراجع 4، ص. 141). فإذا كانت كوريا الجنوبية قد أبهرت العالم بتقاناتها الخاصة بالبرمجيات والحواسيب والسيارات، فلماذا لا تقود العالم في أبحاث الاستنساخ العلاجي والخلايا الجذعية البشرية؟ موضوع يشكل أشد النقاط سخونة في بيولوجيا القرن الحادي والعشرين.

ولكن بعد انقضاء ما يقرب من ستة أشهر على نشر البحث الثاني (تشرين الأول - أكتوبر - 2005)، بدأت الأرض تميد تحت أقدام "هوانغ" الذي لم يغدُ نجماً علمياً فقط، بل نجماً تلفزيونياً إعلامياً. فلقد تلقى في اليوم الأول من شهر حزيران (يونيه) 2005 المسؤول عن برنامج تلفزيوني تحقيقي - مختص بإجراء تحريات عن نقاط ساخنة تهم الرأي العام - اتصالاً هاتفياً من مجهول - اتضح في ما بعد أنه كان يعمل مع "هوانغ" [انظر: De Pracon tal, M. Le Nouvelle Observateur، العدد 2149، 12 - 18 كانون الثاني (يناير) 2006، ص. 78 - 79]. أعلن الشخص المجهول أن "هوانغ" قد زوّر البحثين المنشورين في مجلة "ساينس" برمتيهما. وبدأ التفاعل السلسلي في الكشف عن الألغاز التي سببت تألق نجم "هوانغ"، وعن أكبر فضيحة علمية شهدتها العالم منذ عشرات السنين، ليس لأنها تتعلق بموضوع شديد الحساسية، هو الاستنساخ البشري والخلايا الجذعية البشرية فحسب، بل لأنها انطوت على فضائح مالية واجتماعية (انهيار آمال ملايين المرضى) وسياسية (تورط بعض رجالات القصر).

في 13 كانون الثاني (يناير) 2006 أعلن رئيس جامعة سيول الوطنية في مؤتمر صحفي نتائج تحقيق لجنة شكلت لهذا الغرض. فعبّر عن اعتذاره للعالم كله، وأعلن عن أن "هوانغ" لم يجر أي بحث على الاستنساخ البشري، ومن ثم لم يطور أي خط خلوي للخلايا الجذعية البشرية. [انظر: Shoe Sang - Hun, International Herald Tribune, Jan. 13 (2006), P.2]. هذا، ويمكن الرجوع إلى ثلاث مقالات تفصيلية عن الاستنساخ البشري والخلايا الجذعية البشرية، ظهرت بمناسبة هذه الفضيحة، في المراجع [Klingler, C. La Recherche 394, 31 - 43 (Fev. 2006)]. ولقد اقتبسنا من هذا المراجع الشكل 7.9،





وكذلك الأشكال B 16.9 و C و D. وتجدر الإشارة إلى أن رئاسة تحرير مجلة "ساينس" بادرت، فور التحقق من التزوير، إلى سحب مقالتيها الشهيرتين المشار إليهما آنفاً (مقالة شباط - فبراير - 2004، ومقالة أيار - مايو - 2005). كما تناقلت أخبار الفضيحة غالبية المجالات العلمية ذات الصلة، وبخاصة من نشر منها أنباء عن "الاختراق العلمي الكبير". لقد ثبت أيضاً - باعتراف النسوة أنفسهن - أن "هوانغ" كان يستغل الأجور المتدنية للعاملات في المختبر، ويدفع لهن ثمناً بخساً لبيوضهن، وأنه لم يسبق لإحداهن أن تبرعت طوعاً ببيوضها. كما كان "هوانغ" يقلل في المقاليتين المشار إليهما آنفاً، وفي محاضراته العلمية في العالم كله، من عدد البيوض التي ابتاعها إلى الثلث تقريباً. أما عمله على الأجنة البشرية، فقد تناول أجنة تُركت في المستشفى العام لسيول نتيجة الإخصاب في الزجاج (IVF). وتقول لجنة التحقيق في جامعة سيول إن عمل "هوانغ" الاستنساخي اقتصر حصراً على استنساخ الكلب "سنوبي" Snoopy فقط.

### 3.9. الاستنساخ البشري التوالدي والاستنساخ البشري العلاجي

كما سبق أن ذكرنا، ظهرت فكرة الاستنساخ البشري human cloning - وكان توالدياً reproductive في الأصل؛ أي خلق كائنات بشرية هي نسخة طبق الأصل عن بشر آخرين - وتنامت مع استنساخ النعجة "دولي بارتون" عام 1997. وأدّى الإعلام السطحي المتعجل - بقصد الدعاية، وتسجيل سبق الإعلامي - في بعض الأوساط العلمية، إلى الاستنتاج الخاطئ وغير المتبصر وشديد الاستعجال، المتمثل بأنه إذا تم استنساخ نعجة، فلماذا لا يتم استنساخ كائن بشري، أو أي كائن آخر له موقع اجتماعي أو عاطفي معين، لفقدان ابن وحيد، أو حتى كلب عزيز على صاحبه، كما حدث للكلبة "ميسي" Missy (الشكل 8.9 A)، التي رصد صاحبها - وهو ثري أمريكي - مبلغ 2,3 مليون دولار لاستنساخها من قبل "مارك" و "ستهوزن"، خبير الاستنساخ في جامعة A و M في تكساس،



الشكل 8.9. القسم A. صورة الكلبة "ميسي" Missy التي "تبرع" صاحبها عام 1998 بمبلغ 3.2 مليون دولار لباحث الاستنساخ "مارك وستهوزن" Mark Westhusin في جامعة A and M بولاية تكساس الأمريكية بغية استنساخها. ولكن "ميسي" ما تزال حتى الآن تنتظر حدث استنساخها (الذي لن يكون وردياً كما حدث للنعجة النجم دولي، التي اضطر معهد "روزلين" بأدنبرة في اسكتلندا أن يريحها في الشهر الثاني من عام 2003 من آلامها المبكرة بتيسير موتها euthanasia وهي ما تزال في أواسط عمرها تقريباً). [عن (Pennisi, E. et Vogel. G. La Recherche 334, 28-40 (2000)].

يحدث عادة





مع كل حدث لا يتم التدقيق جيداً بسيرورات حدوثه، تتضح الأمور تدريجياً مع هدوء العاصفة التي يستثيرها الحدث (الشكل 8.9.B). فاستنساخ "دولي بارتون" نجح نتيجة إخفاق 454 تجربة نقل نووي حقيقي، يختصرها البعض إلى أقل من ذلك بقليل. كما أن "دولي بارتون" قد قُتلت - كما سبق أن ذكرنا - قتلاً رحيماً وهي ما تزال في أواسط عمرها، بسبب ما عانت من إخماج رئوي (يصيب عادة الحيوانات المستنسخة حديثة الولادة). كما أنها أصيبت بالتهاب المفصل المزمن الذي يصيب الحيوانات المستنسخة. وتبين أيضاً من استنساخ القطط<sup>133</sup> أنها ليست نسخاً طبق الأصل عن بعضها البعض (الشكل 9.9)، كما سنعرض لذلك لاحقاً. فالاستنساخ التوالدي كان يشتمل يوم استنساخ "دولي بارتون" على كثير من الأوهام الخيالية الجامحة، وعلى قليل من العلم الحقيقي المتبصر. أمّا الاستنساخ البشري العلاجي

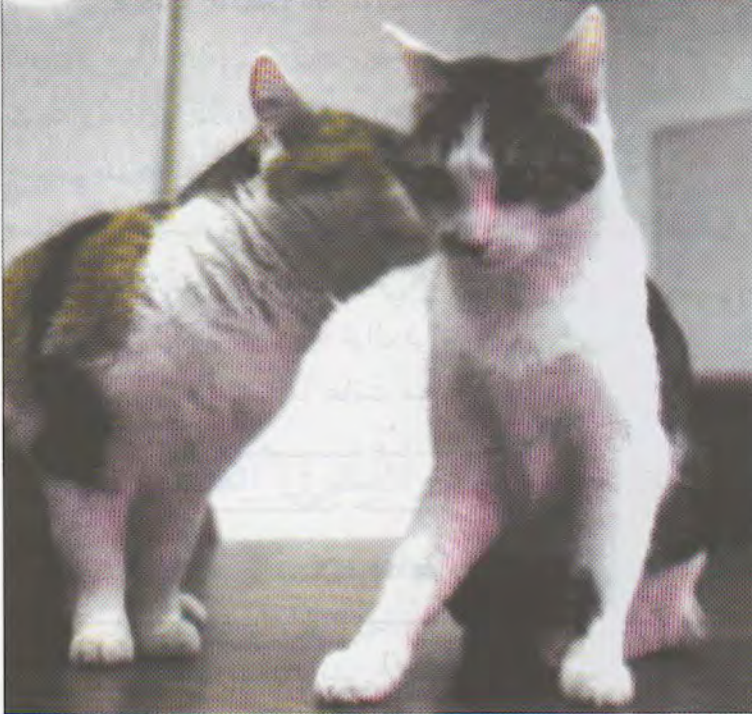
الشكل 8.9.B. صورة قرد وُلد عام 2000، وقدم في مؤتمر صحفي على أنه انتصار استنساخي مؤزر كخطوة أولى في طريق إنجاح استنساخ القردة، ولم يكن ذلك في الواقع سوى تعبير عن الإخفاق لعدد كبير نسبياً من الباحثين في إجرائهم مئات التجارب الفاشلة بغية استنساخ القرد. لقد قام فريق بجامعة أوريغون بورتلاند (ولاية أوريغون) باستيلاد هذا القرد عن طريق إخصاب البيضة في الزجاج (TVF)، ثم شَطَرُ الكيسة الأريمية إلى نصفين، واغتراس كل نصف منهما في رحم أم بديلة foster mother. وتشبه هذه السيورة إحدى طرائق تشكل التوائم. [عن المرجع الوارد في الشكل السابق A.8.9، ص. 38].





therapautci human cloning، فقد نشأ كفرع من علم الجنين المتضمن الطب التخلقي، وكان نتيجة الفهم العميق نسبياً للدور المهم الذي يمكن أن تؤديه الخلايا الجذعية، الجنينية أولاً، ثم البالغة. ولم ينشأ الاستنساخ العلاجي نتيجة اكتشاف الخلايا الجذعية. فهذه الخلايا كانت معروفة - ربما بأسماء أخرى، وبخاصة خلايا التجديد -

منذ أن شرع الباحثون بدراسة ظاهرة التجدد في الديدان وفي الضفادع في الربع الأول من القرن الماضي.



الشكل 9.9. صورة قطتين: القطعة التي أخذت منها النواة أو خلية الرُكمة (اليمين)، والقطعة المستنسخة منها (اليسار). إن القطعة ومستنسختها

لا تختلفان عن بعضهما بعضاً بنمط السلوك (الفضول والنزوع إلى اللعب) فحسب، بل تختلفان أيضاً بخلال ترتبط بالنمط الشكلي: اختلاف نمط تلون الفراء مثلاً. لقد تبين من تجارب استنساخية لحيوانات كثيرة (كالخنازير مثلاً) أن المستنسخات ليست نسخاً كربونية (طبق الأصل) عن الفرد الذي زود النواة (الجينوم). وهذا الاختلاف هو برهان إضافي على أهمية واسمات ما بعد الجينات التي تجعل كل فرد منا يختلف عن الآخر. إنها ليست جينات النوع، بل جينات الفرد. [عن (Ezzell. C. Sci. Am. 288 (4), 14 (2003)). لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 19، العددان 8/9 أغسطس / سبتمبر، ص. 89 (2003).

### 9.3.1. الاستنساخ البشري التوالدي

يُعدُّ الاستنساخ البشري التوالدي reproductive human cloning نمطاً من أنماط التوالد اللاجنسي (الذي لا وجود له في الإنسان)، وتنجزه، في ما يتعلق بالمادة الوراثية - إذا استثنينا جينوم الكوندريات الموجودة في الببضة منزوعة النواة - جينوم خلية جسدية. فالجنس، الذي هو أساس التنوع البيولوجي، مُعَيَّبٌ في الاستنساخ. ويُعتقد عموماً أن الجنس نشأ أساساً نتيجة البلعمة الخلوية phagocytosis<sup>141</sup> (أكل اللحم). فبدائيات النوى التي كانت تتوالد بالانشطار، وجدت أن ابتلاع بدائي نواة آخر (أو التهامه)؛ أي أكل لحم كائن حي آخر بدائي النواة (أي التهام بدائيات النواة لبعضها البعض، أو أكل لحم بعضها





البعض cannibalism)، يحسن كثيراً من فرص بقائها. ذلك أن جينات الخلية التي تم أكل لحمها، شكلت، مع جينات الخلية المُلتهمة، تضامية جديدة من الجينات (أو جينوماً جديداً)، يتوافق مع البيئة توافقاً أفضل. ثم قامت بدائيات النوى بتبادل الجينات عن عمد بوساطة الشُعيرات الجنسية (الشكل 10.9) بين اثنين من بدائيات النوى، لا أنثى فيهما ولا ذكر، إنما مجرد اختلاف ببعض الجينات، حيث يشكل تأشيبها (أو خلطها) ببعض جينوماً جديداً، ذا إمكانات أفضل للتعامل مع الظروف البيئية. وبعد أن استعمرت بدائيات النوى الأرض ما يقرب من ثلاثة مليارات عام، نشأت حقيقيات النوى كثيرات الخلايا (انظر المرجع 4، ص. 283 - 287)، وكان بعضها خنثياً hermaphrodite (\*)



الشكل 10.9. صورة بالمجهر الإلكتروني الناقل transmission لـ "ذكر" الإشريكية القولونية *Escherichia coli* (اليسار)، "يخصب" "الأنثى" (اليمين) بحقنه في سيتوبلازمها (لا توجد نواة في بدائيات النوى كهذا الجرثوم) نسخة مكررة إما من جزء من جينومه، أو من كامل الجينوم. وتعرف هذه العملية "الإخصابية" بالاقتران conjugation. ويتم الاقتران بتلاقي شعيرتين جنسيتين pili (مفردها pilus)، ثم اقتراب الجرثومين من بعضهما بعضاً، وانتقال المادة الجينية عبر القناة الجزيئية المتشكلة. وتشكل أحياناً قناتان جنسيتان (أو جسران جنسيان)، فيتم عندئذ انتقال المادة الجينية بالاتجاهين؛ أي "يُخصب" أحد الجرثومين الآخر (انظر الشكل 10.9، ص. 403، المرجع 4). ويدهي أن هذه السيرة تسهم في تنوع ذراري الجرثوم، كما أنها مسؤولة عن انتقال مقاومة المضادات الحيوية من جرثوم لآخر. وقد تكون تجارب الهندسة الجينية مسؤولة عن تزايد ظهور ذرارٍ جرثومية مقاومة للمضادات الحيوية (قاوم بعضها 32 مضاداً حيوياً) (انظر المرجع 4، ص. 401 - 418). [عن Selosse, M. A. La Recherche 362, 48 - 52 (2003)].

\* إن تعبير hermaphrodisme أو hermaphroditisme (الخنوثة) مصطلح مركب، نتج عن دغم كلمتين الأولى Hermes (هرميز) أحد آلهة اليونان، ابن كبير الآلهة، ملك الأوليمب "زيوس" Zeus. عرف من قبل الرومان ←

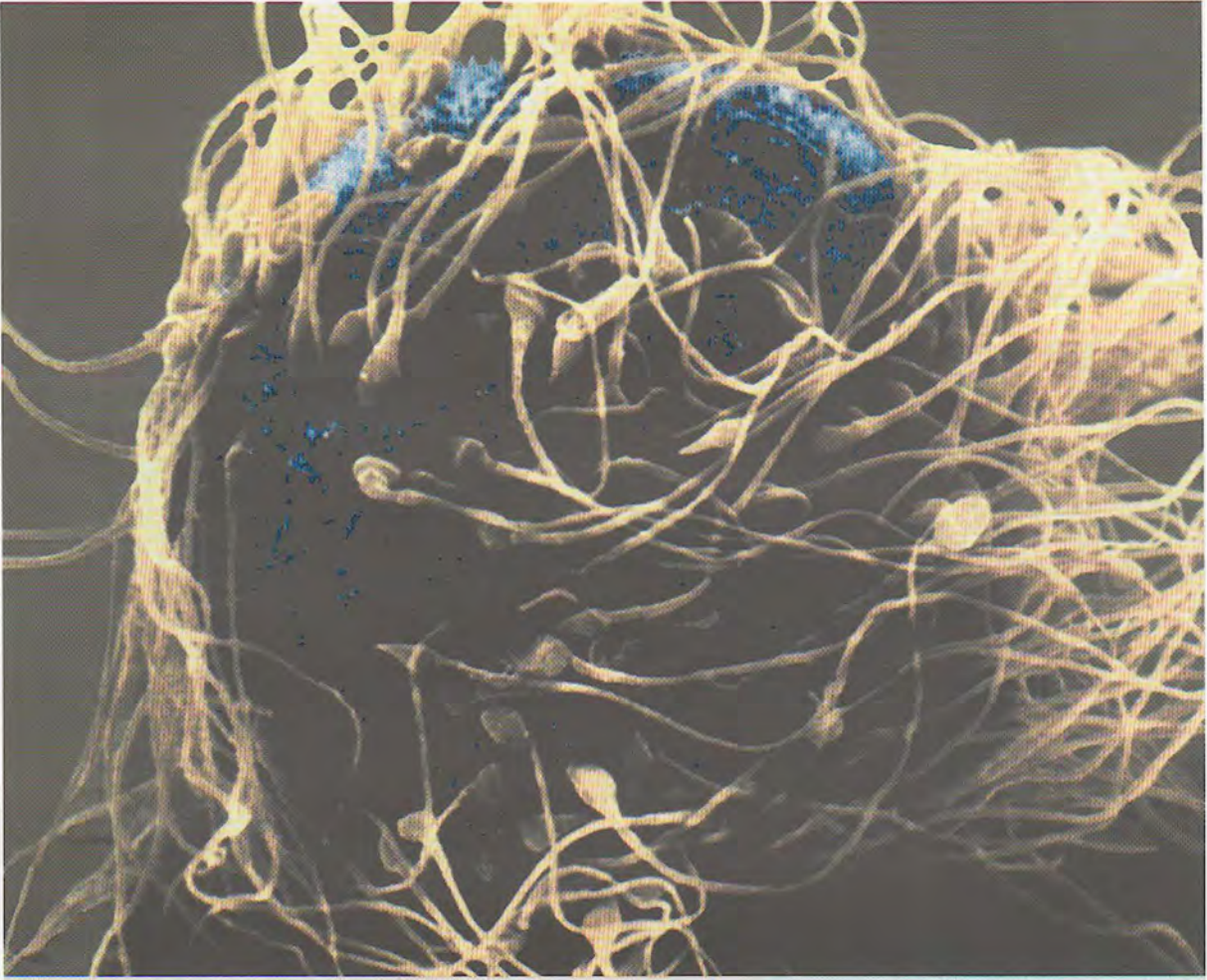




(أي يحوي الأعضاء الأثوية والذكورية في آن واحد). ثم تمايز الجنسان، فتشكلت إناث وذكور، حيث يتم تأشيب (خلط) جيناتها، كي تسبب التنوع الذي تنعم به الطبيعة، بسيورتين اثنتين: الأولى تخالط shuffling جينات البيضة ببعضها البعض، وتخالط جينات النطفة ببعضها البعض في أثناء الانقسام الانتصافي لنضج الأعراس، حيث تتبادل صبغيات كل من العروسين العتيدين قطعاً معينة بسيرورة التعابر crossing - over (حادثة تشبه التأشيب المماثل، الذي سبق أن عرضنا له في الفصل السابق). أمّا السيرورة الثانية، فتتمثل بالإخصاب العشوائي لبيضة ما بنطفة ما (الشكلان 9.11، و9.12). إن هاتين السيورورتين مُغيبتان في الاستنساخ، ومن ثم فالتنوع غير موجود بداهة ولكن هذا لا يعني أن المستنسخات هي نسخ طبق الأصل عن بعضها البعض كما اتضح ذلك من تجارب عديدة<sup>133</sup>. وكما سبق أن عرضنا، فالاستنساخ التوالدي سهل في الفئران والخنازير، ولكن استنساخ الجرذان أكثر صعوبة، أمّا استنساخ الإنسان فشديد الصعوبة، أو مستحيل في رأينا على الأقل. والغريب في الأمر أن استنساخ القردة أكثر صعوبة، في ما يبدو، من "استنساخ الإنسان". إن أسباب ذلك غير واضحة تماماً. وتجدر الإشارة إلى أن نشوء الجنس فرض على حياتنا، وعلى علاقتنا بذاتنا، وكذلك على علاقتنا بالآخرين، شروطاً محددة، وأحياناً صارمة، كما أن نشوء هذا الجنس سيطر، إلى حد بعيد نسبياً، على سلوكنا النفسي والفيزيائي. وكما سنرى في ما بعد، فإن الاستنساخ البشري التوالدي قد حرم رسمياً في جميع الدول تقريباً.

← بالإله "ميركور" Mercure. و "هرميز" إله الفصاحة والبلاغة والتجارة والقيم النبيلة، وهو أيضاً رسول الآلهة، كان يكلفه "زيوس" بمهمة إبلاغ رسائله إلى الآلهة الأخرى. والكلمة الثانية هي Aphrodite (أفروديت)، إلهة الجمال والحب، عُرفت من قبل الرومان بـ "فينوس" Venus. أدّت دوراً بارزاً في قيام حرب طروادة بوعدها لـ "باريس" Pâris أن تمنحه حب "هيلين" إذا اختارها لنيل التفاحة الذهبية في مسابقة لاختيار إلهة الجمال بينها وبين "حيرا" Hera زوجة "زيوس"، وإلهة الزواج، ورمز سيادة الأمومة (كان "زيوس" يستشير باستمرار غيرتها وغضبها لزوجته من آلهات أخريات). وبين Athena (أثينا)، إلهة الفكر والفنون والعلوم والصناعة عند اليونان، ابنة "زيوس". عُرفت من قبل الرومان بـ "منيرفا" Menerva، ساعدت "تليماك" ابن "أوديسيوس" (يوليس) في البحث عن أبيه (انظر الفقرة 2.11 والمرجع 4، ص. 165 و 166). اختار "باريس" إذاً بالخديعة "أفروديت"، فمُنحت التفاحة الذهبية المقدسة. ولكنه لافتتانه بـ "هيلين" زوجة "مينيلاس" استعجل الأمور، واستغل حسن ضيافة "مينيلاس"، واختطف "هيلين"، فقامت حرب طروادة لاستعادتها، واستمرت قرابة عشر سنوات<sup>114، 115</sup>.



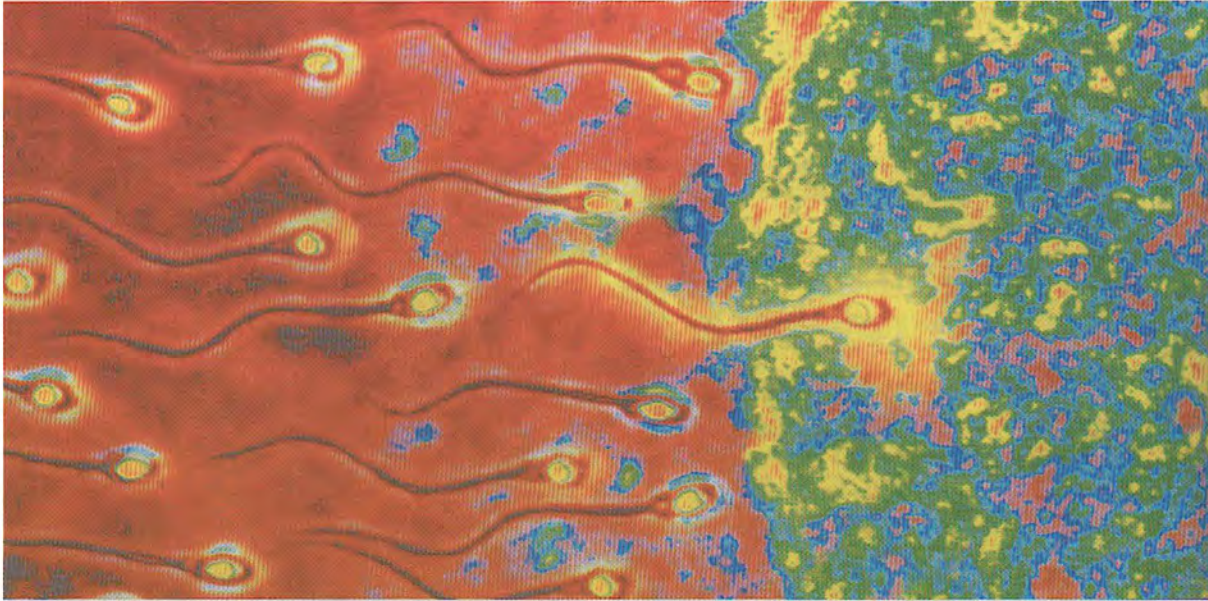


الشكل 11.9. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) للنطاف وهي تزدحم على سطح البيضة (التكبير 500 مرة) لتفوز واحدة منها (الأقوى والأسرع) بإخصابها. والنطفة خلية خاصة جداً ومحافظة من حيث البنية، لم يتغير شكلها (ما عدا في بعض الديدان) منذ أكثر من مليار ومئتي مليون عام؛ أي منذ بدء التوالد الجنسي في عديدات الخلايا الحيوانية. وتمثل خصوصيتها كخلية بأنها تخلت من حيث البنية عن كل شيء ما عدا الجينوم (الصبغيات)، وما تحتاجه لإيصاله إلى البيضة (الطاقة متمثلة بالكوندريات، والحركة السباحية متمثلة بالذيل، والإنزيمات الضرورية لشق ممر العبور - لتصل إلى البيضة بحل الأغشية المحيطة بها - متمثلة بإنزيمات الجسيم الطرفي، وآلة مصغرة جداً لتركيب البروتينات لإبقائها حية متمثلة بآثار من الشبكة البلمزية الداخلية وبعض الريبوزومات). ولا تحتاج كي تصبح قادرة على إخصاب البيضة إلا أيونات الكربونات الحمضية ( $\text{HCO}_3^-$ ) كي تحدث فيها سيرورات التمكين والتحرك والتفعيل (يُرجع إلى الشكل 3.9). أمّا البيضة، فعلى العكس تماماً، فهي تحوي جميع المواد الضرورية لبناء الجنين (في مراحله الأولى على الأقل). لذا، فهي تمضي في دور النمو سنوات (في الإنسان قرابة تسع سنوات)، تكدس في خلالها المواد الضرورية لإنجاز هذه المهمة؛ أي بناء الجنين، مقابل ساعات لدور نمو النطفة. وفي حين أن الخلية النطفية spermatocyte تنقسم انقسامين انتصافيين meiosis متساويين لتشكل أربع أرومات نطفية، تمايز أو تنضج إلى أربع نطاف وظيفية، فإن الخلية البيضية تنقسم انقسامين انتصافيين أيضاً إنما غير متساويين سيتوبلازمياً (تشكل بيضة واحدة وجسمان قطبان أو ثلاثة أجسام قطبية، يحوي كل منهما أقل كمية من السيتوبلازما؛ ما يكفي فقط لطرح الصبغيات)، كي تُبقي البيضة على ما جمعتها في دور النمو. وخلافاً للنطفة، فإن البيضة لا تُنهي الانقسام الانتصافي الثاني إلا بعد تفعيلها من قبل النطفة. وفي حين أن الخصيتين تستمران (بعد سن البلوغ) في إنتاج النطاف حتى نهاية





← العمر تقريباً، فإن عدد البويض الذي ينضج في كل مبيض مقنن، لا يزيد في المرأة - منذ سن البلوغ حتى سن الإياس menopause (وسطياً ما بين الحادية عشرة والخامسة والخمسين) - على 300 5 بيضة للمبيض الواحد (يطرح الرجل في المرة الواحدة ما بين 200 و 300 مليون نطفة). إن الصورة في الشكل تمثل الإخصاب في الزجاج (IVF). ذلك أن الإخصاب السوي في الإنسان يتم في الثلث العلوي للبوق (بوق فالوب fallopian tube)، حيث لا يتمكن من بلوغ تلك المنطقة التي وصلت إليها البيضة أكثر مما يقرب من مئة نطفة فقط من أصل 250 مليون نطفة. [عن المرجع الوارد في الشكل 3.9، ص. 41].



الشكل 12.9. صورة كما يتخيلها الفنان لجيش منظم من النطاف (خلافاً للواقع) يهاجم البيضة (الأخضر المرقط بالأصفر). ولكن ما إن تتمكن نطفة واحد من اختراق الحاجزين المحيطين ببيضة الإنسان؛ أي طبقة خلايا الباحة الصافية (خلايا الرُكمة) والغشاء البلزمي للبيضة، حتى تصبح هذه كتيمة ومنيعة، لا تسمح بدخول أي نطفة أخرى، نتيجة تشكل غشاء الإخصاب. [عن المرجع الوارد في الشكل 3.9، ص. 42].

### 9. 3. 2. الاستنساخ البشري العلاجي

لقد نشأ الاستنساخ البشري العلاجي therapeutic human cloning نتيجة عاملين اثنين: الأول إدراك مدى خطورة الاستنساخ البشري التوالدي على الجنين المستنسخ نفسه وعلى صحة الأم التي ستحمل هذا الجنين حملاً غير سوي، والذي قد يموت في أي مرحلة من مراحل تناميّه، وقد يولد مشوهاً أو مسخاً، تهدد ولادته غير الطبيعية (إن كان من حيث بنيته أو من حيث زمن ولادته) حياة الأم. كما أن الحملة المحققة التي قادها الأخلاقيون ضد الاستنساخ البشري التوالدي، أسهمت إسهاماً فعالاً في رفض الرأي العام هذا النمط من الاستنساخ البشري، الأمر الذي تسبب في تحريمه تحريماً رسمياً مطلقاً (على الرغم من وجود أدلة غير مباشرة تشير إلى إجراء مثل هذه التجارب بالخفية هنا وهناك).





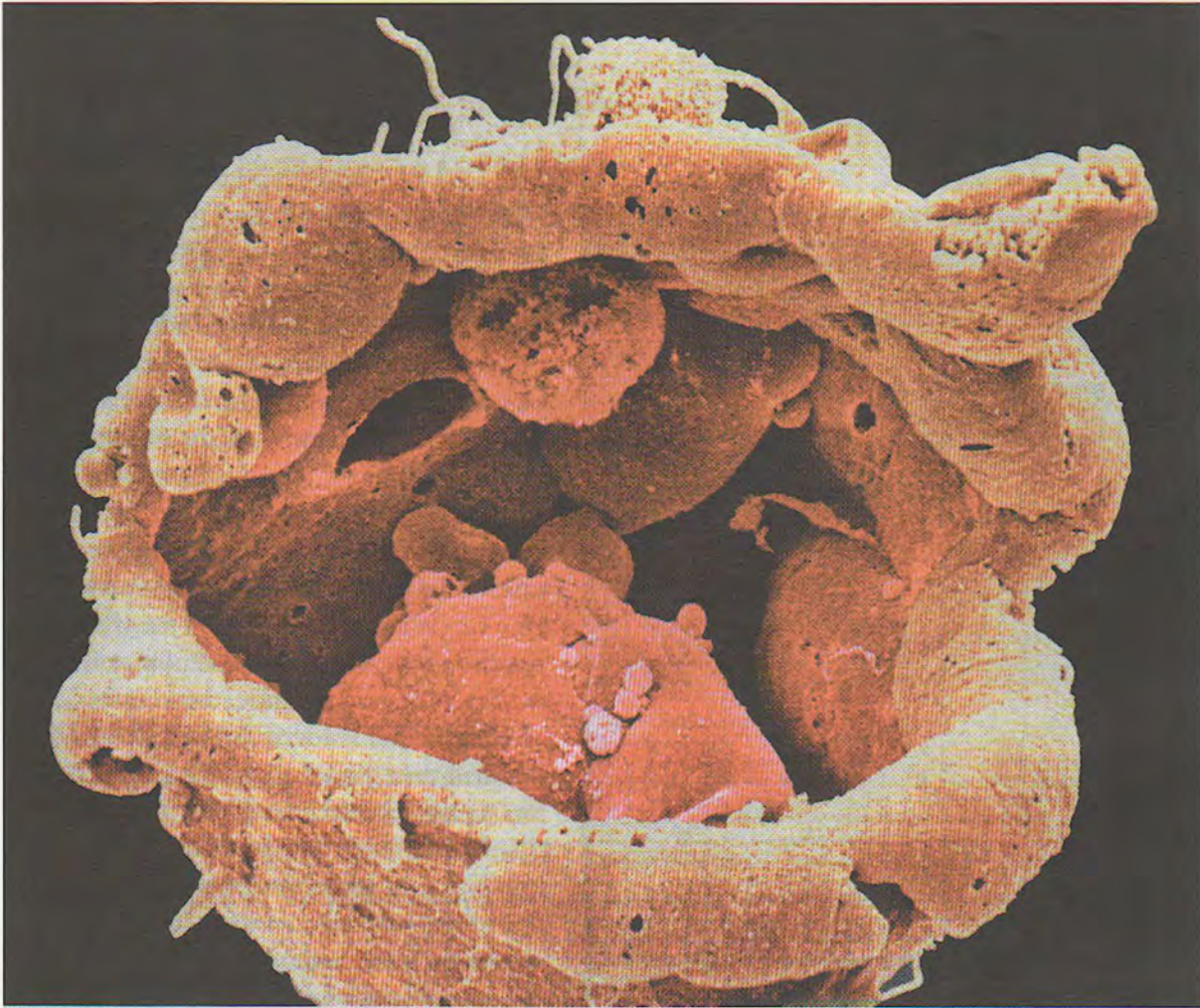
أما العامل الثاني، فيتمثل في تعرف أهمية الخلايا الجذعية stem cells، والجينية embryonic منها خاصة. ويعبر عن هذه الخلايا بالرمز ES؛ أي embryonic stem. إن الخلايا الجذعية (وكانت تسمى منذ عشرينات القرن الماضي بالخلايا كلية الإمكان totipotent في الجنين، وخلايا التجدد regeneration cells في البالغ - كالديدان والضفادع وكبد الثدييات)، إن هذه الخلايا موجودة إذًا في الجنين وفي البالغ، ولكن أحداً - حتى من عمل في نطاق التجدد - لم يولها الأهمية اللازمة إلا منذ عشرة أعوام تقريباً؛ عندما أدرك الباحثون أنه يمكن استعمالها في معالجة عدد من الأمراض المستعصية، كالداء السكري من النمط الأول، وداء باركنسون، وشلل انقطاع النخاع الشوكي وهلمّ جراً، وذلك بتوجيه تمايز الخلايا الجذعية لتحل مكان الخلايا المعتلة. فالخلايا الجذعية لم تكتشف حديثاً، إنما الذي اكتشف - نتيجة عدم التبصر - أهمية هذه الخلايا. فنشأ مؤخراً ما يعرف بـ "الطب التخلقي" Regenerative Medicine، وأقيمت معاهد خاصة بهذا العلم، واستحدثت مجلات علمية مرموقة تنشر أبحاثه. إنه يبحث في طيف واسع من الإصابات والأمراض: من الجروح والحروق البالغة، إلى الإصابات القلبية وشلل انقطاع النخاع الشوكي والداء السكري ومرض باركنسون، وهلمّ جراً.

ومع أننا سنخصص الفصل التالي (العاشر) للخلايا الجذعية، فإن الاستنساخ البشري العلاجي - ويهتم به حالياً عدد كبير نسبياً من المختبرات - يسعى إلى استنساخ أجنة بشرية، يأتي جينوم كل جنين منها من مريض يمكن معالجته بالخلايا الجذعية. فتنزع نواة بيضة امرأة متبرعة، ثم تنقل إلى هذه البيضة منزوعة النواة - أو تغترس فيها - إمّا نواة خلية أرومة ليفية، تؤخذ بسهولة من النسيج الضام لجلد المريض، أو الخلية بكاملها بسبب سهولة الحصول على هذه الخلايا. كما يمكن في حالة المرأة المريضة اغتراس (نقل) خلية الرُكمة لصغر حجمها - لكن الحصول على هذه الخلايا يمثل أمراً بالغ الصعوبة. تُنشَط عندئذ البيضة ذات النواة الغريبة، إمّا بإضافة بعض الكيمياويات إلى وسط الزرع، التي تغير من التركيز الإيوني - الذرات المشحونة - داخل سيتوبلازما البيضة (وبخاصة إذا كان الاستنساخ يتم بالتوالد البكري، كما سبق أن ذكرنا في ما يتعلق ببعض تجارب شركة ACT)، أو تُفَعَّل على الأصح بصدمة كهربائية تواترية. تشرع البيضة عندئذ - في إثر تحويرات تطرأ على النواة المغترسة (المنقولة) سنعرض لها لاحقاً - بالتنامي، وتبدأ بالانقسام. تزرع عندئذ في طبق بتري خاص، يحوي وسطاً مغذياً معيناً، وعدداً من عوامل النمو والهرمونات بتركيز محددة تماماً. تحضن البيوض في الدرجة 36,5 سلسيوس (مئوية)، مدة خمسة أيام إلى ستة. فإذا سار كل شيء كما ينبغي، يصل الجنين المستنسخ إلى مرحلة المئة خلية تقريباً (ما بين 100 و 150 خلية). ويكون على شكل كرة مجوفة، حجمها حجم البيضة الأصل (ما يقرب من 60 ميكرون، يساوي المكرون جزءاً من عشرة آلاف جزء من الستتي متر)، لا ترى بالعين المجردة، وتتألف من نوعين من الخلايا: الكتلة - الطبقة - الخلوية الخارجية outer cell mass، أو الأرومة الغذائية trophoblast، وتغطي سطح





الكرة بكامله. والكتلة الخلوية الداخلية inner cell mass، وتكون على شكل هضبة خلوية داخلية، تحتل قوساً ضيقاً من السطح الداخلي للكرة، وتشكل خلاياها ما يعرف بالخلايا الجذعية. أمّا الكرة ككل، فتعرف بالكيسة الأريمية blastocyste (الشكل 13.9، يُرجع أيضاً إلى الشكل 7.9). وإذا اغترست هذه الكيسة الأريمية في رحم أم مهياة للحمل (أي إن الطبقة الخلوية المخاطية لبطانة الرحم، نمت بحيث أصبحت قادرة على تلقي الكيسة الأريمية لتتغرس فيها)، أو برحم أم بديلة foster mother، فقد تنامي هذه الكيسة إلى جنين بشري. وهذه هي خطوة الاستنساخ البشري العلاجي.



الشكل 13.9. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) للكيسة الأريمية البشرية قبيل الانغراس في جدار الرحم (جنين عمره 5 - 6 أيام، ويبلغ عدد خلاياه 100 - 150 خلية). لقد جرى فتح الجوف الأريمي blastocoele بشق طبقة خلايا الأرومة الغذائية trophoblast بالجراحة المجهرية (الطبقة الخارجية السطحية التي لها لون الصوف الطبيعي beige، وثخنها خلية واحدة)، وذلك لإظهار خلايا الكتلة الخلوية الداخلية inner cell mass؛ أي الخلايا الجذعية (اللون الأحمر) التي ستعطي جسم الجنين. بينما ستعطي خلايا الأرومة الغذائية المشيمة. ←

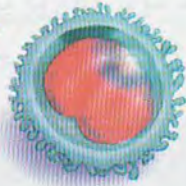




← [عن (2005) 382, 38 - 43 Klingler. C. La Recherche]. وتجدر الإشارة إلى أن هذا الشكل قد سبق ونُشر عام 2004 من قبل مجلة Scientific American في المقالة التالية: [Lanza, R. and Rosenthal, N. Sci. Am. 290 (6), 90 - 99 (2004)]. ولقد تُرجمت هذه المقالة (الأخيرة) إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 20، العددان 8/9، أغسطس / سبتمبر (آب / أيلول)، ص. 66 - 73 (2004).

لنعد إلى الكيسة الأريمية، ونؤكد بعض الأمور ولو بالتكرار (يُرجع إلى الشكلين 7.9 و 13.9). إنها نقطة كروية، يجب تكبيرها مئة مرة على الأقل - يصبح قطرها قرابة 0,65 ميلي متر - كي تصبح مرئية بالعين المجردة. يتألف سطح هذه الكرة من طبقة أحادية الخلية وصغيرة الحجم، تعرف بالكتلة - الطبقة - الخارجية، وتشكل الأرومة الغذائية، ستفرز خلاياها إنزيمات تسبب تحلل الطبقة المخاطية لجدار الرحم، فينغرس الجنين منطمرأ في هذا الجدار. وتكون الكتلة الخلوية الداخلية (الخلايا الجذعية) باتجاه جوف الرحم؛ أي الجانب القاصي؛ وستنمى الأرومة الغذائية لتشكل، مع طبقات خلوية أخرى، المشيمة، أداة تغذية الجنين. أمّا الكتلة الخلوية الداخلية، أو الخلايا الجذعية، فلا ترى إلا إذا فُتحت الكيسة الأريمية، بإجراء شق مجهري في سطحها. وستنقسم خلايا الكتلة الخلوية الداخلية (الخلايا الجذعية)، وعددها لا يتجاوز العشرات، أكثر من 40 مرة لتعطي الجنين

بيضة مخصبة  
(اليوم الأول)



(الشكل 14.9) <sup>141, 142</sup>، ثم البالغ، الذي يتألف من مئة

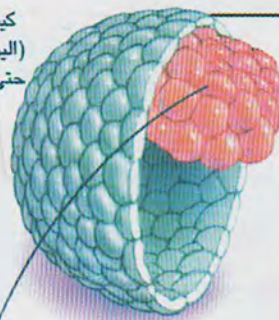
ألف مليار (1 × 10<sup>14</sup>) خلية (يبلغ عدد خلايا دماغ

الإنسان ما يقرب من ألف

مليار - 1 × 10<sup>12</sup>

- خلية).

كيسة أريمية  
(اليوم الخامس  
حتى السادس)

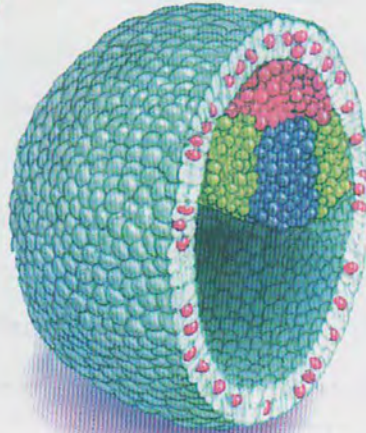


طبقة الخلايا الخارجية

كتلة الخلايا الداخلية



مُعَيِّدة  
(اليوم 14 حتى 16)



الشكل 14.9. مخطط ترسمي لتنامي البيضة المخصبة للإنسان منذ مرحلة الخليتين (اليوم الأول بعد الإخصاب) حتى مرحلة المُعَيِّدة (14-16 يوماً). [عن (2004) 290 (6), 90 - 99 Lanza. R. and Rosenthal. N. Sci. Am.]. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 20، العددان 8/9، أغسطس / سبتمبر (آب / أيلول)، ص. 66 - 73 (2004). (انظر أيضاً الشكل 3.10).





إن جوف الكيسة الأريمية ليس فارغاً (وإلا لكانت الكرة انهارت على نفسها بفعل الضغط الجوي)، بل يملؤه سائل، تفرزه خلايا الأرومة الغازية، غني بالجليكوجن وغذيات أخرى، تعيش منها خلايا الكيسة. وإذا تعمقنا جنينياً أكثر، فسنتكشف أن الخلايا الجذعية، تتألف من نمطين من الخلايا: طبقة علوية، تأتي مباشرة تحت خلايا الأرومة الغازية، وتعرف بالأرومة الخارجية epiblast. وطبقة سفلية، تطل على الجوف (الذي يعرف بالجوف الأريمي، أو جوف الأريمة، blastocael)، وتعرف بالأرومة الداخلية hypoblast. وبدهي أن دراسة التنامي السوي للخلايا الجذعية لتشكل الجنين ثم البالغ، تقع خارج نطاق هذه الدراسة. ولكن يمكن للشكل 14.9 <sup>142</sup> أن يمثل، كمخطط ترسمي، المراحل المبكرة - بدءاً من مرحلة الخليتين (يوم واحد بعد الإخصاب) - حتى تمايز النسيج المختلفة. كما يبين هذا الشكل بوضوح بنية الكيسة الأريمية، وبداخلها الخلايا الجذعية (الكتلة الخلوية الداخلية).

#### 9.4. الجانب التطبيقي في الاستنساخ البشري

من المعلوم أن مبيض الأنثى يحوي، في سن البلوغ، ما يقرب من 300 خلية بيضية oocytes، تنضج واحدة منها كل 28 يوماً تقريباً (أي كل شهر قمرى)، ضمن جريب، يعرف بجريب "دوغراف" de Graaf، أو الجريب المبيضي. وكلمة نضج تعني هنا أن الخلية التناسلية الأنثوية قد مرت بدور التكاثر proliferation قبل ولادة الرضيع. وتعرف في هذا الدور باسم المنسلية البيضية oogonium (وجمعها oogonia)، ويحوي المبيض الواحد ملايين المنسلات البيضية. تنتقل هذه قبيل الولادة مباشرة إلى دور النمو growth، وتمضي فيه ما يقرب من عشرة أعوام، حيث تكدس المواد والعُصيات الضرورية لتنامي الجنين، وتعرف عندئذ بالخلية البيضية oocyte، ويصل قطرها إلى ما يقرب من 60-65 ميكروناً (المكرون جزء من مليون من المتر). تدخل عندئذ، وقبيل الإباضة مباشرة، دور النضج، حيث تعاني الانقسام الانتصافي meiosis الأول وتطرح نصف مادتها الوراثية على شكل كرة صغيرة، هو الجسم القطبي الأول first polar body. ومعلوم أيضاً أن صبغيات الخلية البيضية (وعدها 42 صبغياً جسدياً، وصبغيان جنسيان X و X) تختلف عن صبغيات البيضة egg التي دخلت دور النضج، ليس لأنها تحوي نصف عدد الصبغيات فقط، بل أيضاً لأن هذه الصبغيات للبيضة، تختلف عن صبغيات الخلية البيضية، ذلك أنها تبادلت، في الانقسام الانتصافي الأول، وقبل طرح الجسم القطبي الأول، بضرورة التعابر crossing-over قطعاً في ما بينها (بما يُعرف بالتخالط shuffling)، حيث ينجدل الصبغيان القرينان (الأول مثلاً من الأم والثاني من الأب) في نقاط معينة حول بعضهما البعض، في مرحلة تعرف بمرحلة الخيوط pachytene، وذلك في الطور التالي metaphase من الانقسام الانتصافي الأول. وعندما يفترق الصبغيان في بداية طور الصعود anaphase، يكونان قد تبادلا بالتعابر قطعاً معينة، سيرورة تشبه التأشيب المماثل (يُرجع إلى الفقرة 4.8). وكما سبق أن ذكرنا، تدخل البيضة بنصف عدد صبغياتها الطور التالي من الانقسام الانتصافي الثاني، وتصبح بيضة ناضجة mature egg، تنتظر التفعيل، عادة عن طريق الإخصاب. وأحياناً بالتوالد البكري. ومع أنه تنضج في كل دورة حيضية (28 يوماً تقريباً) بيضة

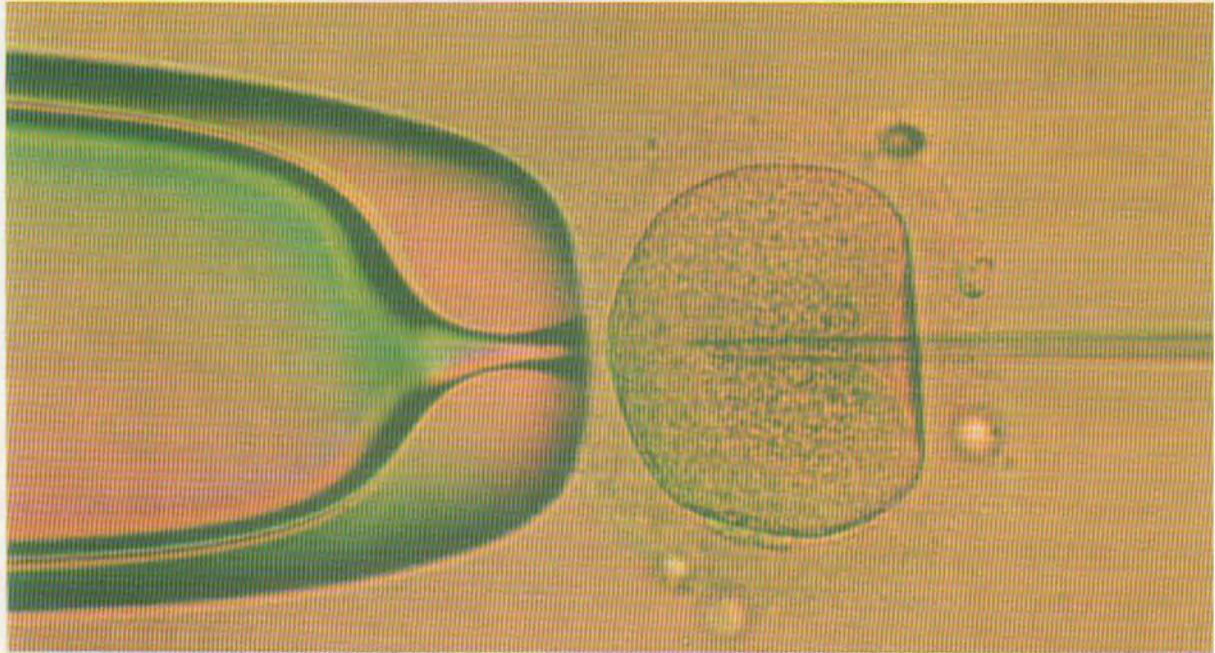




واحدة في المبيض الواحد ودورياً وبالتناوب، يمكن أحياناً أن تنضج في الدورة الواحدة أكثر من بيضة، فيتمزق جدار أكثر من جريب مبيضي. ونقول عندئذ حدثت الإباضة، التي يمكن أن تقع ما بين اليوم الخامس واليوم الثاني والعشرين من انتهاء الدورة الحوضية. ولكن القاعدة أن تحدث الإباضة ما بين اليوم الثاني عشر والسادس عشر من نهاية الدورة الحوضية؛ أي وسطياً في اليوم الرابع عشر.

ويتم في الإخصاب في الزجاج (IVF)، أو في الاستنساخ، حقن المرأة بمجموعة من الهرمونات الجنسية (وفي مقدمتها البروجسترون والإستروجين)، فينضج عادة (عوضاً عن جريب واحد) ما بين سبعة جريبات وعشرة. وكما كنا أشرنا في تجارب شركة ACT، كان عمر النسوة المتبرعات يقع ما بين 24 و 32 عاماً، وكانت الواحدة منهن قد أنجبت طفلاً واحداً على الأقل. تؤخذ البويض الناضجة من المبيض بعملية الرشف aspiration، وتوضع في وسط خاص يحوي، بالإضافة إلى أنواع مختلفة من المغذيات، عوامل نمو معينة وبروتينات عديدة مختلفة، وتحفظ بالدرجة 36,5 سلسيوس (مئوية)، حيث يجدد الوسط دورياً.

تنزع نواة البيضة الناضجة؛ أي تنزع صبغياتها المتوضعة على استواء مغزل الانقسام الانتصافي الثاني؛ "وفقاً لإجرائيات" "هوانك" ليس بالرشف - كما هي الحال في البيوض غير البشرية - إنما بإجراء شق ضيق جداً في الغشاء البلزمي للبيضة بعد تثبيتها بلطف شديد في نهاية ممص ذي رأس أملس تقريباً يفرغ منه الهواء باستمرار، الأمر الذي يثبت البيضة، ملتصقة برأس الممص (الشكل 15.9).



الشكل 15.9. القسم A. صورة توضح طريقة الإخصاب في الزجاج (IVE) (في المختبر)، حيث يتم حقن (زرق) جينوم (صبغيات) النطفة داخل البيضة الناضجة بواسطة ممص مجهري ذي رأس حاد (مؤنف أو مدبب) (يمين الشكل). وتكون البيضة البشرية التي لا يزيد قطرها على 65 ميكرون ( $6.5 \times 10^{-5}$  ميلي متر) (الفقاعة شبه الكروية) مثبتة برأس ممص خاص ذي نهاية مسطحة تقريباً (نهاية مثلومة)، يفرغ منه الهواء بضغط محدد تماماً وعلى نحو مستمر؛ يُبقي البيضة مثبتة بلطف دون أن يؤدي إلى تمزق غشائها البلزمي شديد الهشاشة. انظر أيضاً الشكل التالي 15.9 القسم B، ←

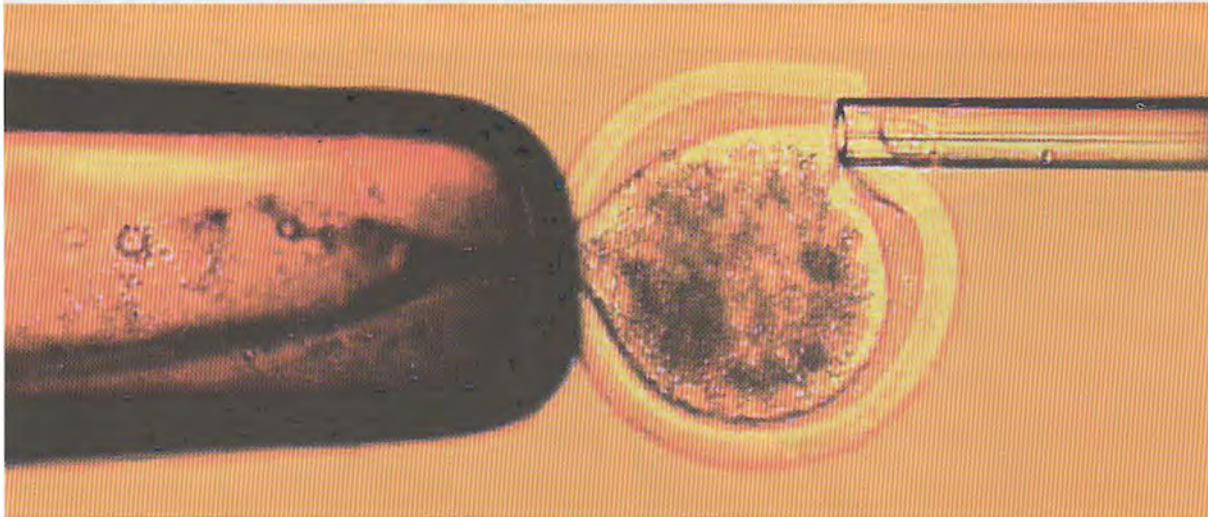




← والشكل A.16.9. [عن الشكل الوارد في المرجع B.4.9، ص. 51، الترجمة العربية]. وتجدر الإشارة إلى أن البيضة الناضجة تكون - كما سبق أن ذكرنا، يرجع إلى شرح الشكل 9.11 - متوقفة في طور التالي metaphase من الانقسام الانتصافي الثاني؛ أي أنها طرحت الجسم القطبي الأول الذي يحوي (كالبيضة نفسها) مجموعة فردانية من الصبغيات لا مثل لها لأنها عانت التعابر crossing-over الصبغي، إذ تم تبادل شدف من الصبغيات بين الصبغيات الأمومية والصبغيات الأبوية، واحتفظت البيضة لنفسها بمجموعة فردانية مثلية تماماً، ولكنها تنتظر التفعيل أو التنشيط، إماً بواسطة النطفة، أو بوسائل صناعية (كهربائية أو كيميائية أو ميكانيكية أو حرارية)، فتبادر عندئذ إلى إنهاء الانقسام الانتصافي الثاني، ومن ثم طرح الجسم القطبي الثاني.

ثم يُضغَط على البيضة باتجاه الشق كي تخرج الصبغيات ككتلة متماسكة. ويرمم عادة الغشاء البلزمي بسرعة مكان الشق بالتشكل الذاتي والفوري للجزيئات الليبيدية الفسفورية التي تشكل طبقيته، مما لا يسمح لل سيتوبلازما بالسيلان خارج البيضة. فإغلاق الشق سيرورة آنية، ترتبط بطبيعة الغشاء البلزمي نفسه.

يعمد عندئذ إلى حقن خلية الأرملة الليفية، أو نواة هذه الخلية، التي يتم الحصول عليها بسهولة من خلايا النسيج الضام لجلد الشخص المستنسخ، أو خلية الرُكمة من المرأة المستنسخة، حيث تحقن النواة أو الخلية بمصاصة مجهرية داخل سيتوبلازما البيضة (يُرجع إلى الشكل A.15.9). هذا، وقد



الشكل 15.9. القسم B. إن هذه الصورة التي تمثل حقن (زرق) خلية بشرية كاملة من إنسان بالغ (الكرة الصفراء قرب رأس الممص المجهرية) في بيضة بشرية عبر المنطقة الصافية area pellucida، سافرت من مختبر "وو - سك هوانغ" (يُرجع إلى الشكل 6.9) إلى مخابر العالم كافة ذات الصلة بالاستنساخ البشري، أو بالخلايا الجذعية. لاحظ تثبيت البيضة بواسطة الممص ذي النهاية المسطحة بواسطة القوة الارتشافية الناتجة عن التفريغ المستمر للهواء. لاحظ أيضاً كيف أن نهاية الممص المجهرية الذي يتم الحقن (الزرق) بوساطته غير حاد وغير مؤلف (بعكس نهاية الممص في الشكل السابق A.15.9)، وقد اخترق المنطقة الصافية، ويحاول اختراق الغشاء البلزمي للبيضة. إن هذه الصورة النادرة التي توضح مدى الدقة العالية في هذا العمل المجهرية ذي المستوى الرفيع فقدت الكثير من بريقها عندما افتضح أمر التزوير الذي قام به "هوانغ". قارن هذا الشكل بالشكل السابق A.15.9. [عن المرجع الوارد في الشكل 7.9، ص. 30].





رأينا أن نقتبس الشكل A.16.9 من المرجع 130 بغية إيضاح الطريقة التي استعملها فريق شركة ACT في استنساخ أول جنين بشري، حيث وصل جنين واحد من أصل 93 جنيناً، مرحلة الخلايا الست فقط (يُرجع إلى الشكل 5.9). أمّا موضوع الخلايا الجذعية، التي سيتم الحصول عليها من الأجنة المستنسخة (الشكل 16.9)، فسيعالج في الفصل العاشر (التالي).



الشكل 15.9. القسم C. صورة نادرة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لمضغة بشرية في مرحلة الخلايا العشر، ويبلغ عمرها ثلاثة أيام بعد الإخصاب. يمكن في هذه المرحلة، أو في مرحلة الخلايا الثماني، فصل خلية واحدة بالجراحة المجهرية، وسلسلة DNA هذه الخلية، أو دراسة صبغياتها دراسة تحليلية تقليدية للتأكد من خلو الجنين من مرض وراثي ما وذلك قبل اغتراس الجنين (الكيسة الأريمية) في الرحم، كما حدث في حالة الطفلة "بريتاني أبشير" (يرجع إلى الشكل 4.9. القسم C). إن

إزالة هذه الخلية من المضغة لن يؤدي إلى أي خلل في التنامي، وسيتشكل فرد سوي تماماً بسبب المقدرة التنظيمية لخلايا المضغة. وستنقسم هذه الخلايا العشر في اليومين التاليين أو في الأيام الثلاثة التالية ليصبح عدد الخلايا ما بين 100 و 150 خلية، ويغزو الجنين عندئذ في مرحلة الكيسة الأريمية، قادراً على الانغراس في جدار الرحم. وفي حين أن الخلايا العشر المبينة في الشكل متماثلة تماماً من حيث الشكل، وربما من حيث البنية السيتوبلازمية والمصير، فإنها ستصبح بعد يومين أو ثلاثة كيسة أريمية، تتألف من نمطين خلويين رئيسين: الكتلة الخلوية الداخلية (الخلايا الجذعية)، وتعرف أحياناً بالقرص أو الزر الجنيني. وطبقة خارجية ثخنها خلية واحدة، تحيط بالكيسة الأريمية، وتعرف بالأرومة الغازية (المغذية)، وستشكل مشيمة الجنين. أمّا الكتلة الخلوية الداخلية (الخلايا الجذعية)، فتتألف هي الأخرى من نمطين خلويين: الأرومة العلوية epiblast، والأرومة السفلية hypoblast (يُرجع إلى شرح الشكل 7.9). [عن المرجع الوارد في الشكل 13.9، ص. 40].



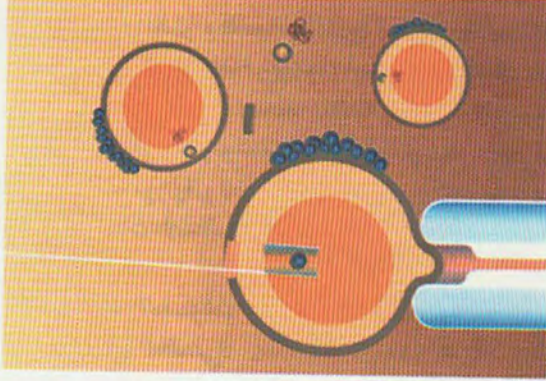


## الاستنساخ العلاجي: كيف يتم إنجازه

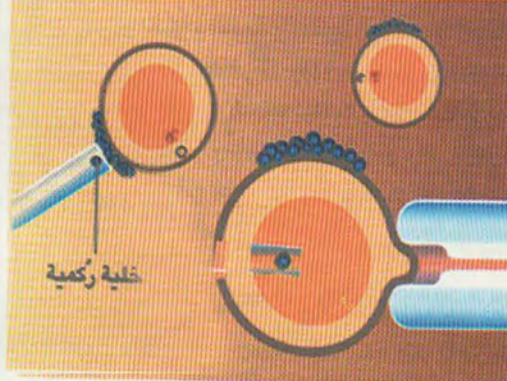
- 1 1 يُحَرَّضُ البَيضُ عَلَى النَضْجِ فِي طَبَقِ الزَّرْعِ. وَتَرافِقُ كُلُّ بَيضَةٍ بِقَايَا خَلِيَّةٍ بَيضِيَّةٍ (تَعْرِفُ بِالْجِسْمِ الْقُطْبِيِّ) وَخَلَايَا رُكْمِيَّةٍ مِنَ الْمَبْيُضِ مُلتَصِفَةً بِهَا.
- 2 2 بَيْنَمَا يَتَمُّ تَثْبِيْتُ الْبَيضَةِ بِمَمَصٍّ تُسْتَعْمَلُ إِبْرَةٌ لِنَقَبِ الْمُنْطَقَةَ الصَّافِيَّةَ، وَنَزْعِ سِدَادَةِ pluge مِنْهَا.
- 3 3 بَعْدَ قَذْفِ السِّدَادَةِ مِنَ خِلَالِ الشَّقِيقِ الْوَراثِيَّةِ لِلْبَيضَةِ
- 4 4
- 5 5
- 6 6 يَتَمُّ تَعْرِيزُ الْبَيضَةِ الْمَحْقُونَةِ (الْمَزْرُوقَةِ) لِمَزِيجِ مِنَ الْكِيمِيَاثِيَّاتِ وَعَوَامِلِ النَّمُو بِهَدَفِ تَفْعِيلِهَا لِكَيْ تَنْقَسِمَ.
- 7 7 بَعْدَ 24 سَاعَةٍ تَقْرِيبًا، تَبْدَأُ الْبَيضَةُ «الْمَفْعَلَةُ» بِالانْقِسَامِ. وَتَحْتَوِي الْخَلَايَا النَّاتِجَةُ عَنِ الانْقِسَامِ عَلَى الْمَادَّةِ الْوَراثِيَّةِ لَخَلِيَّةِ الرُكْمَةِ الْمَحْقُونَةِ فَقَطْ.
- 8 8 فِي الْيَوْمِ الرَّابِعِ مِنْ مَنَةِ خَلِيَّةٍ تَقْرِيبًا تُسَمَّى الْكُتْلَةُ الْخَلَوِيَّةُ الْجَذَعِيَّةُ

الشكل 16.9. القسم A. مخطط ترسمي للطريقة التي استعملتها شركة "أدفانسد سل تكنولوجي" (ACT) Advanced Cell Technology (حرفياً التَّقَانَةُ الْخَلَوِيَّةُ الْمَتَقَدِّمَةُ) فِي اسْتِنْسَاخِهَا لِأَوَّلِ "جَنِينٍ" بَشَرِيٍّ لَمْ يَكُنْ سِوَى كُتْلَةٍ خَلَوِيَّةٍ تَتَأَلَّفُ مِنْ سِتِّ خَلَايَا يَصْعَبُ عَمَلِيًّا تَمْيِيزُ بَعْضُهَا عَنْ بَعْضٍ (يُرْجَعُ إِلَى الشَّكْلِ 5.9). وَيَبِينُ الشَّكْلُ عَشْرَ مَرَاكِلَ (1 - 10؛ مِنَ الْيَمِينِ إِلَى الْيَسَارِ)، تُمَثِّلُ الْمَرَاكِلَ السَّبْعَ الْأَوَّلَى لِلْإِجْرَائِيَّاتِ الَّتِي اسْتَعْمَلَتْ. بَيْنَمَا تُمَثِّلُ ←

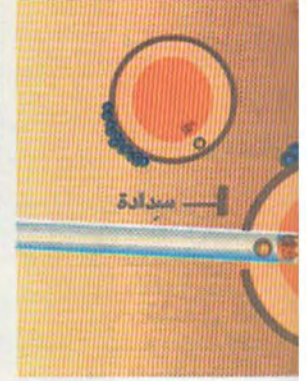




5 يتم حقن الخلية الرُكْمِيَّة في عمق البَيضة التي نزعَتْ منها مادَّتها الوراثية.



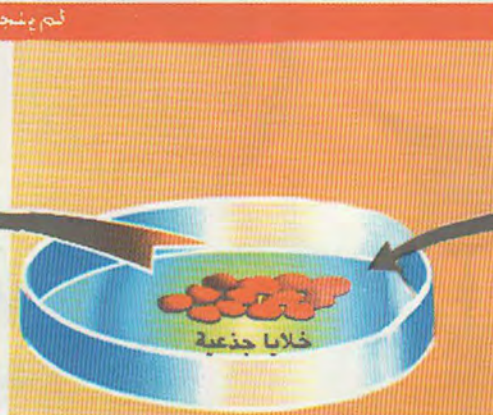
4 تسحب خلية رُكْمِيَّة من بَيضة أُخرى بواسطة الإبرة. ويمكن أيضاً في هذه الخطوة، استعمال أرومات ليفية، أو نواها.



تُفَرِّز الإبرة ثَانِيَّة في البَيضة. تسحب الجسم القطبي والمادة حيث يتم التخلص منهما.



10 يمكن أيضاً تحريض الخلايا الجذعية، لتنمو إلى تشكيلة من الخلايا، يمكن - في يوم ما - أن تحقن في المرضى.



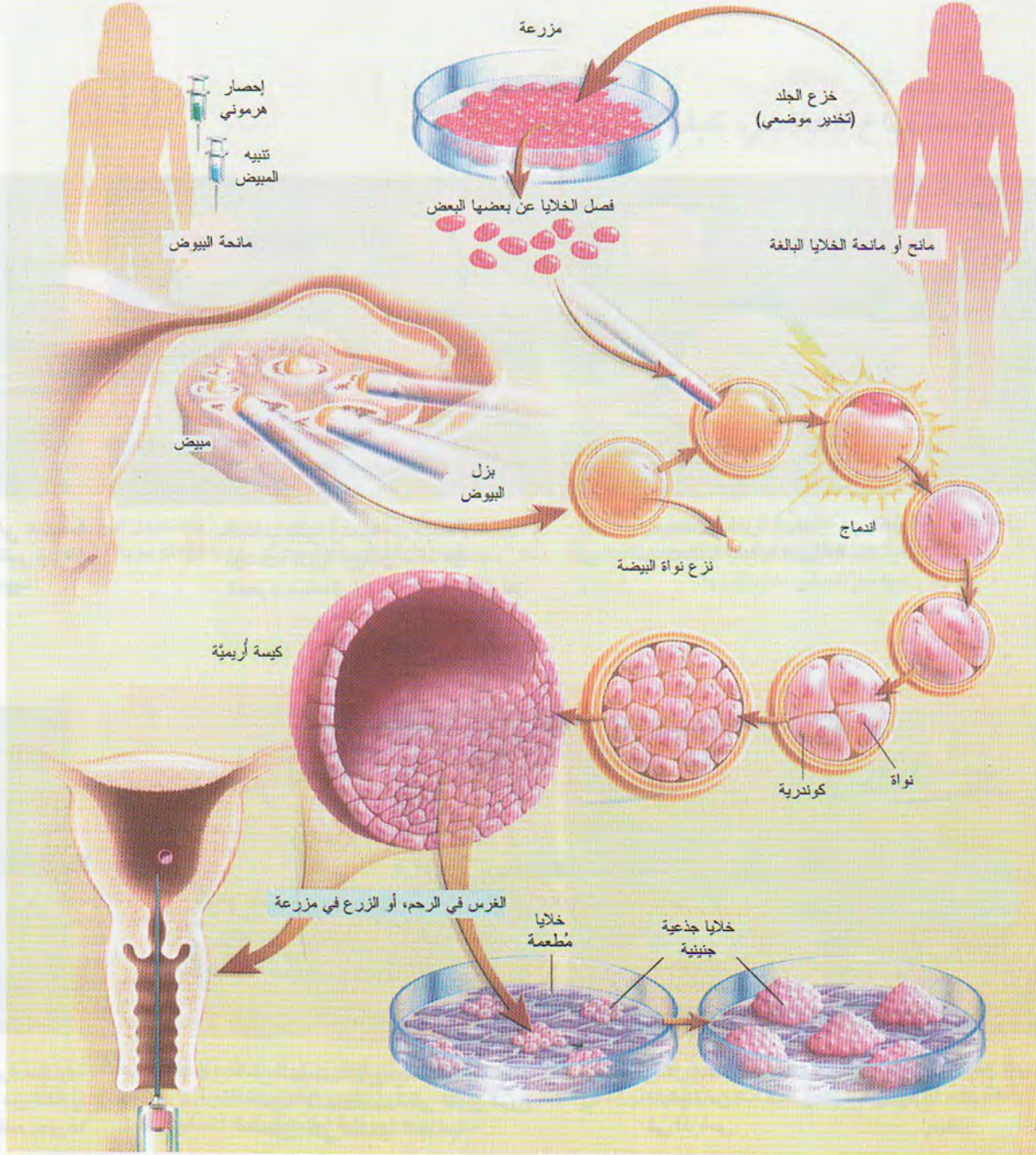
9 تُفْتَح الكيسة الأَرِيْمِيَّة، وتُغْمَى الكتلة الخلوية الداخليَّة في طبق الزرع للحصول على الخلايا الجذعية.



الخامس تتكون كرة مجوفة، تحتوي على كتلة من الخلايا الداخلية التي تضم بدورها

← المراحل الثلاث الأخيرة لما يأمل الباحثون الذين أجروا التجربة أن ينجحوا مستقبلاً في إجرائه. [عن المرجع 130: (2002) 44 - 51 (1) 286]. [Cibelli, J. B. et al. Sci. Am. 286 (1), 44 - 51 (2002)]. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 18، العددان 2/3، فبراير / مارس (شباط / آذار)، ص. 16 - 21 (2002). الشكل عن الترجمة العربية، ص. 18.



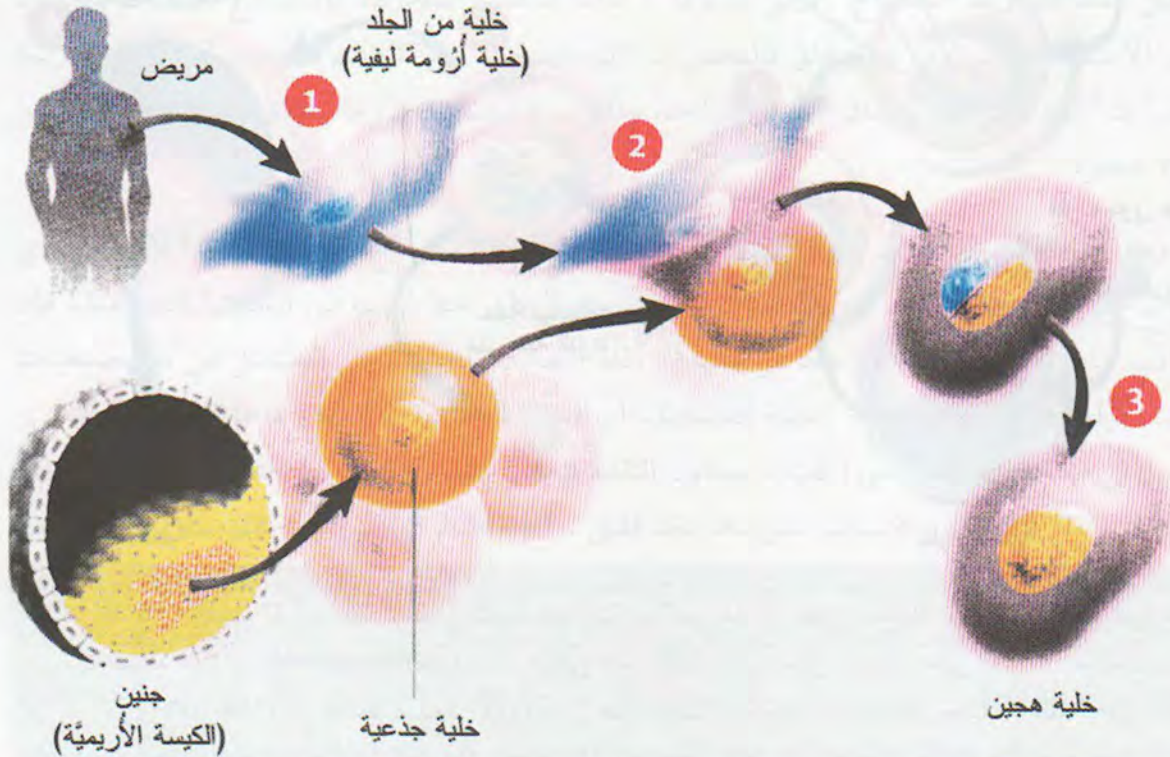


الشكل 16.9. القسم B. مخطط ترسمي يبين نظرياً مبدأ الاستنساخ البشري ومراحله. وتقوم المراحل الأولى عادة على الحصول على خلايا الأرومة الليفية fibroblasts من أدمة dermis جلد الذكر أو الأنثى (الذي يراد استنساخ أحدهما) بعمل جراحي بسيط. أما الحصول على البيوض، فيتطلب إجراءً أكثر تعقيداً؛ يشتمل على حقن (زرق) المرأة بمزيج من الهرمونات، وبخاصة الجنسية منها (قد تسبب لها هذه الهرمونات مضاعفات تصل أحياناً إلى تحول بعض خلايا نسيج جسمها - وبخاصة ظهارة المبيض - إلى خلايا سرطانية (انظر الفقرة 6.9، البند "ثالثاً"). إن الهدف من إعطاء المرأة مزيج الهرمونات هو إحداث إباضة مفرطة superovulation (أي نضج عشرة جريبات تقريباً عوضاً عن نضج واحد منها عادة، أو أكثر في حال توائم تعدد البيوض). ترتشف عندئذ الجريبات الناضجة، أو جريبات "دوغراف" (graafian follicles) (follicles de Graaf) إما عبر المهبل، أو عبر خاصرة المرأة؛ أمر





← يتطلب التخدير العام (يتم الارتشاف حالياً عبر المهبل، ودون تدخل جراحي). يتم عندئذ نزع نوى البويض (في الواقع نزع الصبغيات المتوضعة على الصفيحة الاستوائية للطور التالي من الانقسام الانتصافي الثاني) (يرجع إلى شرح الشكلين 9.11، و 9.15.A). تحقن (تزرق) الخلية كاملة داخل الببضة التي أصبحت عديمة النواة، وتُفَعَّل عادة بتيار كهربائي ذي تواترات محددة. يحدث عندئذ اندماج نواة الخلية المحقونة (المزروقة) بسيتوبلازما الببضة (بعد أن تتلاشى سيتوبلازما الخلية المحقونة - المزروقة - ضمن سيتوبلازما الببضة). تأخذ النواة مكانها في الببضة وكأنها نواة ببضة مخصبة. في هذه المرحلة، تبدأ أشد السيروورات تعقيداً، وأكثرها غموضاً وبعداً عن الوضوح؛ ونعني بذلك إعادة برمجة reprogramation نواة الخلية المحقونة (المزروقة) لتتحول من نواة خلية متميزة وحيدة الإمكان unipotent إلى نواة ببضة كلية الإمكان totipotent (انظر الفقرة 9.6). فالببضة المخصبة إذاً هي كلية الإمكان، لأنها تستطيع تشكيل فرد كامل. والخلية الجذعية هي متعددة الإمكان pluripotent لأنها تستطيع التمايز إلى أكثر من نمط خلوي واحد. كما تعتبر الخلايا الجذعية البالغة؛ أي التي يتم الحصول عليها من الإنسان (كما سنرى في الفصل العاشر)، عديدة الإمكان multipotents لأنها قادرة على التمايز إلى خلايا النسيج الذي أخذت منه، وربما إلى أنواع نسيج أخرى قريبة أصلاً وتاريخاً. فهناك إذاً تدرج في تقييد القدرة على التمايز والتنامي: كلية الإمكان (الببضة المخصبة)، إلى عديدة الإمكان (الخلايا الجذعية الجنينية)، إلى متعدد الإمكان (الخلايا الجذعية البالغة)، إلى وحيدة الإمكان (الخلية المتميزة الوظيفية). وهكذا، فالخلية المتميزة الوظيفية (العضلية والعصبية والأرومة الليفية، ومئات الأنواع الأخرى) هي وحيدة الإمكان لأن مسارها حُدد، وأجلها عُين بدقة لأنها غادرت نهائياً الدورة الخلوية، إلا إذا ارتدت إلى خلية سرطانية. [الشكل عن المرجع الوارد في الشكل 9.7، ص. 35]. لاحظ في الطبقة الأول من اليسار إلى اليمين وفي القسم السفلي من الشكل الخلايا المُطعمَة feeder cells. وقبل التمكن من استعمال خلايا بشرية كخلايا مُطعمَة، استعملت خلايا فأرية لوثت ببروتين فأري عدداً كبيراً من خطوط الخلايا الجذعية الجنينية الحكومية في الولايات المتحدة (التابعة للمعاهد الصحية الوطنية NIH National Institutes of Health) (انظر الفصل العاشر، وبخاصة الفقرة 3.10).

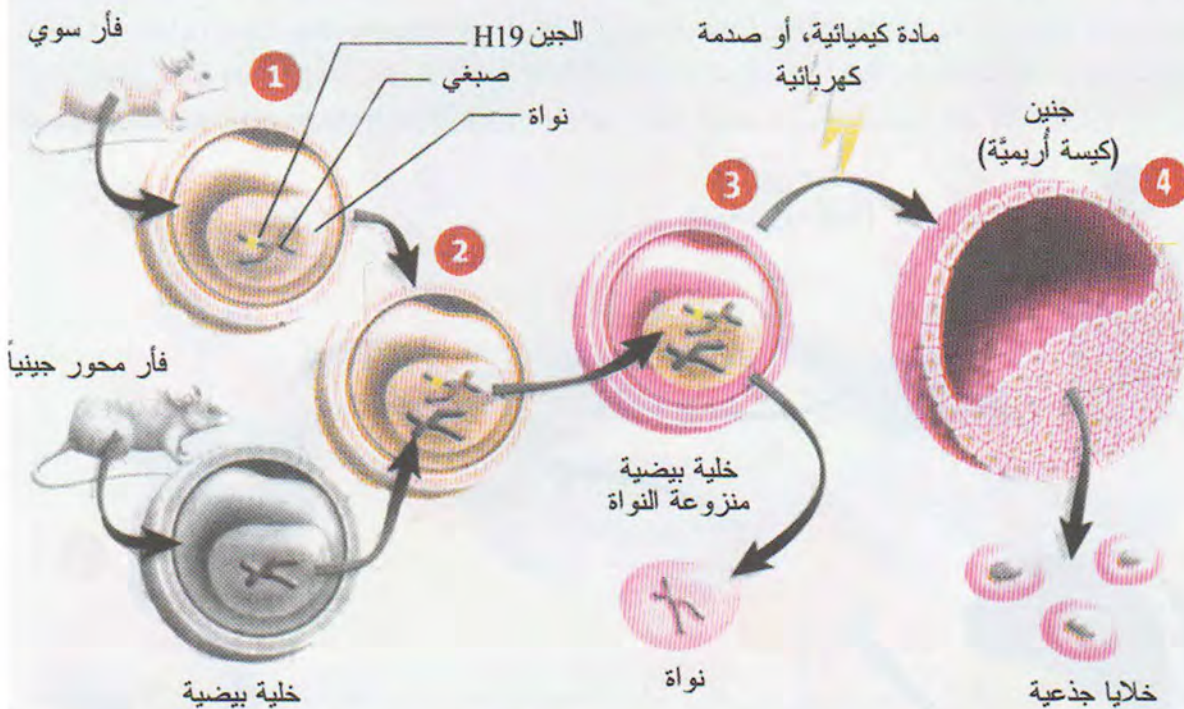


الشكل 9.16. القسم C. مخطط ترسمي لتقنية افتراضية تمّ تصورها كي تطبق في المستقبل على الإنسان، وتقوم على مبدأ الدمج الخلوي cell fusion. ويتم في هذه التقنية تجنب استنساخ أجنة بشرية، ومن ثم الابتعاد عن





← الاعتبارات والتقييدات الأخلاقية. كما يتم في هذه التقنية الاستغناء كلياً عن البويضة البشرية، الأمر الذي يجعل التقنية أخلاقية من جميع جوانبها. ويكفي في هذه التقنية نزع خلية واحدة من جنين الإخصاب في الزجاج (IVF) دون أن يؤثر ذلك في التنامي السوي للجنين (وكنا أشرنا غير مرة إلى هذا الموضوع، وبخاصة في حالة الطفلة "بريتاني أبشير"، يُرجع إلى الشكل 4.9، القسم B خاصة. وتتم سنوياً في فرانسة وحدها 40 ألف حالة إخصاب في الزجاج). وتُدمج هذه الخلية الجذعية الجنينية بواسطة مادة الغليكول متعدد الأثيلين polyethylene glycol (الذي يضعف الغشاء البيني بين الخليتين ويتسبب في اندماجهما)، تدمج إذاً مع خلية أرومة ليفية تؤخذ من المريض الذي يقاسي مرضاً وراثياً سببه جين معيب (المرحلتان 1 و 2 في الشكل). تتشكل لدينا عندئذ خلية هجين، تمتلك 92 صبغياً (المجموعة الفردانية  $23 \times 4$ ). ويُفترض أن تُعيد خلية الأرومة الليفية برمجة جينومها، وتصبح خلية جذعية جنينية فتية متعددة الإمكان؛ أي بمعنى آخر "يتجدد شبابها". ولكن تجديد الشباب هذا يتطلب - في المستقبل - إيجاد تقنية إبداعية يتم بواسطتها إزالة الصبغيات الزائدة (المجموعة الضعفانية؛ أي 46 صبغياً)، وإلا فإن وضع الخلية الهجين لن يكون سليماً، وبخاصة عندما تشرع في الانقسام لتشكل مجموعة خلايا سوية، تغتسر في جسم المريض. [عن المرجع الوارد في الشكل 7.9، ص. 42].



الشكل 16.9. القسم D. مخطط ترسمي لتقنية افتراضية تمّ تصورها كي تطبق مستقبلاً على الإنسان، وتقوم على سيرورة التوالد البكري parthenogenesis كمبدأ. يتم في هذه التقنية (التي يمكن أن تطبق على الفئران) استعمال بيضة من فأر سوي (المرحلة 1 في الشكل). تحقن (تزرق) في هذه البيضة نواة بيضة فأر مهندس جينياً، "تقلد" فعل النطفة باندماجها بنواة البيضة السوية لأنها لا تمتلك الجين H19 (المرحلة 2 في الشكل). تنقل النواة الاندماجية عندئذ إلى بيضة ثالثة (المرحلة 3 في الشكل). تُفَعَّلُ البيضة الأخيرة كهربائياً، فتشرع بالتنامي عن طريق سيرورة التوالد البكري، فتشكل كيسة أوريمية تكون مصدراً للخلايا الجذعية الجنينية. [عن المرجع الوارد في الشكل 7.9، ص. 43].





## 5.9. الجانب النظري في الاستنساخ البشري

استبعاداً لما يستثيره استعمال تعبير "الاستنساخ" cloning من ردود فعل متباينة، وتصورات مختلفة، فإن الباحثين أخذوا ينزعون، عوضاً عن ذلك، إلى استعمال تعبير "النقل النووي" nuclear transfer، مصطلح استعير من علم الجنين التجريبي، واستعمل على نطاق واسع في أواسط خمسينيات القرن الماضي لدراسة الكمون الذي تتمتع به نوى الخلايا الجينية بنقلها إلى بيضة صفدع، نزع نواتها. ثم أُعيدت التجارب بعد أقل من عشرين عاماً (مطلع سبعينيات القرن الماضي)، وتبين أن نوى الخلايا المتميزة، تستطيع أن تشكل - إذا ما نقلت إلى بيضة صفدع منزوعة النواة - صفدعاً بالغاً وسوياً. كما أن تعبير إعادة برمجة النواة reprogramming، استعمل في ذلك الحين، إنما ضمن محدوديات المعرفة المتوفرة في ذلك الزمن على المستوى الجزيئي. حتى إن البعض برهن لاحقاً على أنه بوسع نواة، أخذت من نسيج سرطاني أن تشكل - إذا ما اغترست في بيضة منزوعة النواة - كائناً سوياً. ولكن أحداً لم يفكر في استعمال تعبير الاستنساخ - كظاهرة من ظواهر التوالد اللا جنسي - على الرغم من ممارستها من قبل المزارعين والحدائقين في تكثير النباتات منذ قرون مفرقة في القدم. ولم يُستعمل تعبير الاستنساخ - باستثناء ما ورد في بعض الأساطير - إلا عندما أُعلن عن ولادة "دولي بارتون" في شباط (فبراير) 1997، وتم، بكثير من الإثارة والاستعجال، وبالترافق مع الوهم ذي التخيل المفرط، ربط استنساخ "دولي بارتون"، ذات المصير المحزن، باستنساخ الإنسان. ذلك أن تعبير الاستنساخ اقترن في ما يتعلق ببعض بـ "اليوجينية"، وبـ "العالم الجديد الشجاع"، وربما مؤخراً بـ "العولمة" أي بإنسان الطراز الواحد. واقترون الاستنساخ في ما يتعلق بكثير من الخياليين بفكرة الخلود.

ومع أن هنالك صعوبات تقنية كثيرة، تحول دون نجاح الاستنساخ البشري نجاحاً لا يعتوره أي خطأ - حتى العلاجي منه - أي الحصول من كل بيضة على خط ثابت من الخلايا الجذعية، فإن الجانب التطبيقي ينطوي على مخاطر عديدة، أقله الجانب الميكانيكي المتمثل في نزع صبغيات البيضة، واغتراس (أو نقل) نواة الخلية الجسدية، أو الخلية الجسدية بكاملها، داخل البيضة. وقد يرى البعض في هذه الصعوبات أموراً تقنية، سيكون التقدم العلمي التقني كفيلاً في التغلب عليها. ومع أننا نتفق بكثير من التحفظ - لأسباب سنوردها بعد قليل - مع هذا الرأي كي نبعد التزمّت في الرأي من جهة، ولكي لا نكون، من جهة أخرى، خارج السرب من أن التقدم التقني، يمثل عصا سحرية، قادرة على تقديم حلول ملائمة لأي صعوبة تجريبية، تبدو حالياً مستحيلة، يبقى هنالك موضوع إعادة برمجة النواة المنقولة، التي سبق أن استعملنا ممثلة ساذجة جداً، وحتى كاريكاتورية، في تشبيه إعادة برمجة نواة الإنسان بإعادة الكهل إلى سن الشباب، أو الطفل إلى سن الرضاعة. إن البيضة تحوي في داخلها مخطط تشكيل البالغ، وبيضة الإنسان تحوي في داخلها مخطط تشكيل الإنسان. والبيضة - العروس الأنثوي - كالنطفة - العروس الذكري -، خلية فريدة، لا يشكلها الكائن الحي في تاريخه إلا





مرة واحدة. فهي ذات تعضٍ (انتظام عضوي)، وتركيب كيميائي، وبنية في الأبعاد الأربعة (متصلة المكان - الزمن - space - time continuum)، لا توجد في أي خلية أخرى. ولا يعرف أحد كيف يتم تنفيذ مُخطط تشكيل الفرد (الإنسان) حتى الآن. وإذا كنا سنعرف مستقبلاً تفاصيل آلية تنفيذ هذا المخطط (وشخصياً يساورني شك كبير في الوصول إلى ذلك، لأن الأمر يتعلق بلغز الحياة نفسها)، فإن هذه المعرفة قد لا تتوفر قبل زمن طويل جداً، يزيد على أحقاب ذات مقاييس كونية. هذا، ويمكن تلخيص العناصر الرئيسة في إعادة برمجة النواة المنقولة على النحو الآتي:

أولاً. من المعروف أن لبيضة الإنسان (والبيض كافة) قطباً أمامياً، يعرف بالقطب الحيواني animal pole، يشكل تقريباً مقدمة الجنين، ويُطرح فوقه الجسمان القطبيان الأول والثاني في إثر الإخصاب. ويُعرف القطب المقابل بالقطب النباتي vegetal pole، ويشكل تقريباً الناحية الخلفية للجنين. وبالإضافة إلى هذه القطبية، فالبيضة ذات تناظر جانبي: لها جانب ظهري dorsal side، يشكل الناحية الظهرية للجنين، متمثلة بالعمود الفقري وبالجذلة العصبية المركزية (الدماغ والنخاع الشوكي). وجانب بطني ventral side، يشكل الناحية البطنية للجنين، متمثلة بالبطن (أعضاء جهاز الهضم). فالبيضة كرة لكل نقطة فيها إحداثيات بنوية أربع: ثلاث مكانية، وأخرى زمنية (متصلة المكان - الزمن - space - time continuum). ومع أن البيضة جملّة قادرة على التنظيم، إلا أن أحداً لا يعرف مدى هذه المقدرة التنظيمية، ولا نستطيع أن نحدد مدى الاضطراب البنيوي، الذي سببته نزع الصبغيات من جهة، وإدخال النواة أو الخلية الغريبة من جهة أخرى. ولا أحد يعرف ما إذا كان هذا الاضطراب قابلاً للتنظيم كلياً أو جزئياً. كما أن مقدار هذا الاضطراب سيختلف بالتأكيد من تجربة لأخرى، إنه عمل يدوي تقني.

ثانياً. يؤدي نزع صبغيات البيضة إلى فقدان كمية معينة من مادة سيتوبلازما البيضة، يصعب التحكم تماماً في كل مرة بمقدارها. كما لا يستطيع أحد معرفة أهمية هذا الفقدان. ونرى أن الترميم التعويضي ضمن السيتوبلازما يختلف عن ترميم الغشاء البلزمي، الذي يتم بسرعة، وعلى نحو نظامي. ويصعب معرفة مقدار الترميم السيتوبلازمي وكفايته. وقد يؤدي هذان العاملان (أولاً وثانياً) دوراً ما في إخفاق تجارب الاستنساخ، على الأقل بسبب عامل العشوائية.

ثالثاً. يمكن الاستنتاج من تجارب أجريت في سبعينات القرن الماضي على فقاريات أخرى (الضفادع خاصة)، أن النواة المنقولة تعاني ازدياداً في الحجم، قد يصل إلى ثلاثين مرة. إن هذا الازدياد يتم على حساب ماء سيتوبلازما البيضة، وما يرافق هذا الماء من أيونات (ذرات مشحونة كهربائياً) موجبة وسلبية. ولا يستطيع أحد أن يعين بدقة تأثير ذلك على تفعيل جينات النواة أو الخلية المنقولة، أو على نظامية انقسام البيضة، وتنامي الجنين.

رابعاً. إن تفعيل جينات البيضة المخصبة، يتم وفقاً لتسلسل محدد تماماً، تؤدي البنية السوية للنواة وللسيتوبلازما دوراً حاسماً في نظامية هذا التسلسل، وفي مدى توافر عوامل الانتساخ بأنواعها





المختلفة، وتربطها بكل من المحضض promoter والمعزز enhancer ترابطاً صحيحاً. ويصبح الأمر أكثر مدعاة إلى الإخفاق إذا حرم نزع الصبغيات الجينات التي يتوجب تفعيلها أولاً من بعض أنواع هذه العوامل، أو أنقص من كمياتها بحيث تصبح دون عتبة دنيا.

خامساً. من المعروف أنه يتم في الإخصاب السوي نزع معظم زمر الميثيل عن DNA النطفة أولاً؛ أي إن إنزيم الديميثيلاز demethylase (نازع الميثيل  $-CH_3$ ) يقوم بنزع هذه الزمرة عن كل تسلسل تقريباً من CpG (أي سيتوزين - فسفات - غوانين). ثم يقوم هذا الإنزيم، وفي إثر انقسام البيضة عدداً من الانقسامات، بنزع هذا الجذر ( $-CH_3$ ) عن DNA الأم. فيصبح DNA الجنين، في ما يتعلق بعملية التمثيل methylation هذه وكأنه صفحة بيضاء. وما إن تشرع الخلايا بالتوجه نحو التخصص أو التمايز، حتى يقوم إنزيم الميثيلاز methylase بإعادة تمثيل معظم تسلسلات CpG، إنما وفقاً لنظام جديد، يأخذ بالاعتبار مصير نمط كل خلية من الخلايا. فنمط تمثيل الخلايا العصبية غير نمط تمثيل الخلايا العضلية، أو الغضروفية، أو الدموية، وهلمّ جراً. حتى إن نمط تمثيل النسيج الواحد ليس واحداً: فنمط تمثيل الخلايا العضلية الهيكلية المخططة غير الخلايا العضلية الملس أو القلبية. ومن المعروف أيضاً أن مدى التمثيل - وليس فقط نمطه - يؤدي دوراً مهماً في مصائر الأنماط الخلوية، وحتى في نشوء الخباثة أحياناً. فزيادة التمثيل تثبط الانتساخ، والعكس إجمالاً صحيح. إن ارتباط جذر الميثيل بالسيتوزين المتبوع بالغوانين عن طريق زمرة الفسفات، وتحوله إلى 5- ميثيل السيتوزين يعرقل في ما يبدو حركة بوليميراز RNA في انتساخ الجين، غالباً عن طريق الإعاقة الفراغية. ومع أن تأثير زيادة التمثيل، أو نقصانه، يختلف من نمط خلوي لآخر، فإن التعميم ما يزال يفتقر إلى أدلة أكثر وضوحاً.

بناء على ما تقدم، فإن نواة خلية الأرومة الليفية، أو نواة خلية الرُّكمة المنقولة إلى البيضة المنزوعة النواة ذات نمط تمثيل معين خاص بكل منها. ولكي ينجح الاستنساخ لابد من نزع زمر الميثيل أولاً، ثم إعادة التمثيل لـ DNA خلايا الانقسام وفقاً للأنماط الخلوية المشتقة منها، تماماً كما يحدث في الجنين. وتجدر الإشارة إلى أن غنى وسط الزرع للجنين المستنسخ بمواد تحوي زمر الميثيل - كالفيتامين B12 وحمض الفوليك - يزيد من عدد زمر الميثيل المرتبطة بسيتوزين التسلسل CpG. وتجدر الإشارة أيضاً إلى أن تفاعل التمثيل هو جزء من مجموعة سيورورات تؤثر في فعل (انتساخ) الجينات، وتحوّر من هذا الفعل. وكما سنعرض بعد قليل، فإن لجزيء RNA دوراً حاسماً في تنظيم عمل الجينات التقليدية، وربما يعمل كجينات "احتياطية إسعافية"<sup>68-70</sup>. وقد يقدم هذا تفسيراً جزئياً لقلة عدد جينات الإنسان (ما يقرب من 24 ألف جين، أو 688 23)، مع العلم بأن عدد خلاياه يبلغ مئة ألف مليار ( $10^{14} \times 1$ ) خلية، وعدد أنماط خلاياه يزيد عن 140 ألف نمط، مقارنة بالدودة المدورة *Caenorhabditis elegans*، التي لا يزيد طولها عن 1 ميلي متر، ويبلغ عدد خلاياها 959 خلية فقط. ويطلق على مجموع هذه السيورورات، كما سبق أن ذكرنا، اسم "واسمات





ما بعد الجينات " epigenetic marks . فالنواة المنقولة في الاستنساخ يجب أن تتأهب على نحو نظامي لحدوث مجموع هذه السيرورات، وفقاً لنظام معين، قد يتفاوت من نمط ظاهري لآخر.

سادساً: بالإضافة إلى الدور الحاسم الذي يؤديه RNA، وإلى تفاعل التمثيل، فإن واسمات ما بعد الجينات تشمل أيضاً الدور الذي تؤديه الهستونات في عمل الجينات، وتفاعل أستلة (إضافة زمرة الأسيتيل  $CH_3 - CO$ ) إلى الهستونات، بارتباط هذه الزمرة بأمين ( $NH_2$ ) - الحموض الأمينية ثنائية الأمين أحادية الكربوكسيل (كالأرجينين والهستيدين مثلاً). كما تشمل واسمات ما بعد الجينات فسفرة بروتينات الهستونات (إضافة زمرة الفسفات  $PO_4^{3-}$ ) إلى هذه البروتينات. وكما سبق أن عرضنا، فإن هنالك الترنسبوزونات، ودورها في تفعيل الجينات وتثبيطها. وكذلك التبصيم الجينومي (تفعيل أحد الجينين الوالدين في مرحلة ما من مراحل التنامي)، ودور هذا التبصيم في نظامية هذا التنامي. وتجدر الإشارة أيضاً إلى الوجود المحتمل للمحولات الريبية، ودورها في التنامي السوي للجنين. وكما سبق أن عرضنا، فإن هنالك جينات غير تقليدية (غير مرمّزة - غير مكوَّدة - للبروتينات)، ومنها ما هو خاص بجزيء RNA الاعتراضي القصير (siRNA)، الذي ينظم عمل عدد من الجينات. فالجينات التقليدية لا تمثل إلا أقل من 1.5 في المئة من مجموع DNA خلايانا، أمّا القسم الأعظم (أكثر من 98.5 في المئة)، فيمثل تسلسلات، ترمّز RNA صغري لا يترجم إلى بروتينات، ويشتمل على ما يقرب من 45 في المئة (من أصل أكثر من 98,5 في المئة) من تسلسلات ترانسبوزونية، ومن قرابة 7 في المئة من تسلسلات تماثل ما يوجد في الفيروسات المغايرة.

وكما سبق أن عرضنا أيضاً، فإن فعل هذه التسلسلات غير المرمّزة (المكوَّدة) للبروتينات، قد يخصص الفرد، ويشكل ذلك الجزء من النمط الظاهري الذي يميز زيدا عن عمرو مثلاً، أو يميز الأخ عن أخيه أو عن أخته، لكنه يؤدي - دونما أي لبس - دوراً ما في تنامي الفرد. وقد "ينجح" الاستنساخ العلاجي لأنه يتوقف في مرحلة الكيسة الأريمية، حيث يمكن أن تجنى الخلايا الجذعية كما سنعرض لذلك في الفصل العاشر (التالي). أمّا في ما يتعلق بالاستنساخ البشري التوالدي، فعلى من يفكر بإجرائه أن يتذكر ضرورة ضمان تحقيق عدد كبير جداً من الشروط شديدة التباين، لا يُعرف إلا ما ندر عن مراحل حدوثها، والأهمية النسبية لكل منها. شأنه في ذلك - كما ذكرنا غير مرة على سبيل المبالغة الساخرة - شأن من يرغب في إعادة الكهل إلى سن الشباب، أو اليافع إلى رضيع. أو ربما بتشبيه أكثر بعداً عن الواقع العثور على فرد، يحمل معاً نبوغ المتنبي في الشعر، وموزارت في الموسيقى، ورينوار في الرسم، وأرسطو في الفلسفة، وماكس بلانك في الفيزياء، وهلمّ جراً. هذا، بالإضافة إلى ما يشكله هذا الاستنساخ الخيالي من خطر على صحة الأم، وما يستجره من أمور لا أخلاقية، موضوع سنعالجه في الفقرة التالية.





## 9. 6. هل هنالك استنساخ بشري أخلاقي؟

في الثامن من شهر آذار (مارس) (2005)<sup>143</sup>، أنهت الأمم المتحدة نقاشاً استمر أربع سنوات حول الاستنساخ البشري. فلقد طُرح الموضوع لأول مرة أمام الجمعية العمومية للأمم المتحدة في 12 كانون الأول (ديسمبر) 2001، وتم تشكيل لجنة، مهمتها إنجاز الأعمال الأولية - الأخلاقية والقانونية والتشريعية، وهلمَّ جرأً - التي تفضي إلى صياغة اتفاقية عالمية مُلزمة - مجبرة - تحرم الاستنساخ البشري لأغراض توالدية. ولكن نتيجة الخلافات التي نشأت بين مؤيدي هذه الاتفاقية، وبين معارضيها، تم إرجاء اتخاذ قرار بهذا الشأن حتى تشرين الثاني (نوفمبر) 2003. ونتيجة إخفاق جديد في التوصل إلى هذه الاتفاقية المُلزمة، تم إرجاء الأمر من جديد مدة عام كامل (تشرين الثاني - نوفمبر - 2004). وحمل هذا الإخفاق الجديد رئيس الهيئة القضائية على اقتراح تشكيل فريق عمل، يتولى هذه المرة صياغة مجرد تصريح، يتعلق بالأمور المبدئية فقط. وتم في شهر شباط (فبراير) من العام 2005، تبني هذا التصريح من قبل الجمعية العمومية في 8 آذار (مارس) 2005 بأغلبية 84 صوتاً مؤيداً، و 34 صوتاً معارضاً، و 37 صوتاً مستنكفاً. وعوضاً عن صدور قرار مُلزم بتحريم الاستنساخ البشري التوالدي، صدر ذلك التصريح الخجول، الذي ينص على "أن الدول أعضاء الأمم المتحدة مدعوون إلى منع أشكال الاستنساخ (التوالدي) كلها، التي ستعارض مع كرامة الإنسان، ومع حماية النفس البشرية" (الشكلان 17.9 و 18.9). وتجدر الإشارة إلى أن صياغة هذا التصريح غير المُلزم، أتت تسويةً بين أنصار التحريم

الكامل للاستنساخ (والولايات المتحدة في المقدمة)، وبين الراغبين في التمييز بين الاستنساخ التوالدي (الذين يؤيدون تحريمه)، والاستنساخ العلاجي (حيث هنالك فوائد طبية من السماح به). وكما هي الحال في كثير من قرارات الأمم المتحدة (التي تدرس عادة كلمة كلمة)، يمكن تأويل النص باللغة الإنكليزية على نحو مغاير بعض الشيء



الشكل 17.9. القسم A. مخطط ترسمي، أو ربما صورة مجسمات لمستنسخات نُشرت بمناسبة إنهاء النقاش في الأمم المتحدة حول الاستنساخ البشري، وصدور التصريح الخجول الوارد في النص. [عن (Klingler. C. La Recherche 386, 16 (2005)].





للنص باللغة الفرنسية. فباب الاستنساخ التوالدي مغلق، في حين أن باب الاستنساخ العلاجي ظل مشرعاً على مصراعيه. ومهما يكن من أمر، فإن أهمية التصريح تبقى بلا قيمة أساسية لأنها غير مُلزِمة أو غير مُقسرة أو مجبرة.



ولكن سخرية التاريخ تبقى في مكان آخر. ففي الوضع الراهن، لم يتم تحريم الاستنساخ التوالدي قانونياً على المستوى العالمي، في حين أن جميع الدول متفقة ضمناً (كل بلد مقتنع ضمناً وذاتياً) على ضرورة تحريم الاستنساخ التوالدي، هذا في الوقت الذي تخفق فيه الجمعية العمومية للأمم المتحدة أن تحرم هذا الاستنساخ (ربما لتنازع النفوذ) بعد نقاش، استمرت إجراءاته أربع سنوات.

الشكل 17.9. القسم B. صورة رأس بشري "مستنسخ" كما تصوره الفنان، ربما يرمز إلى رأس القديس "يوحنا المعمدان" Saint John the Baptist (توفي عام 30 بعد الميلاد)، الذي بشر بمجيء السيد المسيح وعمده في نهر الأردن. ووفقاً لتوافق الروايات، فإن الأميرة اليهودية "سالومه" Salome (توفيت عام 72)، ابنة "هيرود فيليب" Herode Philippe و "هيروديا" Herodiad، حصلت من عمها الحاكم الروماني "هيرود أنتيباس" Herode Antipas الموافقة (كي ترقص أمامه في حفل سمر) على قط (قطع) رأس القديس يوحنا المعمدان، ووضعه على طبق من فضة كي ترقص به. وهذا ما حدث. ويُعتقد أن الحاكم "هيرود أنتيباس" كان مولعاً بـ "هيروديا" الجميلة، ويطمح بالزواج منها، لذلك لبي طلب ابنتها "سالومه" الذي وضعته كشرط بناء على طلب أمها منها انتقاماً من القديس "يوحنا المعمدان" لأسباب لا مجال لذكرها. [الشكل فقط - دون الشرح - عن المرجع الوارد في الشكل 5.9، الترجمة العربية، ص. 20].





الشكل 18.9. صورة ستة مستنسخات بشرية كما تخيلها الفنان في لوحة نفيسة، ظهرت - مع أشكال مختلفة من الصور والرسوم الإعلامية والدعائية - في إثر الإعلان عن ولادة النعجة "دولي بارتون". فمنذ ذلك العام (1997)، لم يفتأ تاريخ مادة الاستنساخ أن يزداد غنى، سواء في الأبحاث العلمية، أو في الآداب والفنون الخيالية. فطالما أن الاستنساخ البشري التوالدي يتصل بشكل أو بآخر، على نحو صحيح أو خاطئ، بموضوع الالتفاف والتحايل على حقيقة الموت، فإنه سيظل يأسر خيال بعض الباحثين، ومخيلة معظم الروائيين والرسامين، ويستثير ملكاتهم الإبداعية الخيالية. [عن المرجع الوارد في الشكل 1.9، ص. 44 - 45].





سبق أن عرضنا أن شركة ACT، شكلت، قبل البدء بتجاربها الاستنساخية، مجلساً استشارياً للأخلاقيات خاصاً، ضم مختصين ذوي سمعة مرموقة في علوم الدين والقانون والتشريع والإخصاب الطبيعي والصنعي والتوالد البكري، واختصاصات عديدة أخرى. وناقش هذا المجلس خمسة أسئلة رئيسية. ومع أننا سنوجز نتائج مناقشة هذه الأسئلة، فإن محورها الأساسي كان يدور حول نقطة رئيسية: هل الكيسة الأريمية هي كائن حي؟ لقد أجاز هذا المجلس الاستشاري الأخلاقي للشركة المضي قدماً في تجاربها الاستنساخية، مستنتجاً بوضوح أن الجنين في هذه المرحلة ليس بكائن حي، يمكن تشريحه (تدميره) لاستخلاص خلاياه الجذعية. أمّا الأسئلة التي تمت مناقشتها، فهي التالية (ونقتبس حرفياً صيغة السؤال فقط كما وردت في المرجع 130 - الترجمة العربية):

### أولاً. "ما هو الوضع الأخلاقي للكائنات المكونة بالاستنساخ؟"

إن مجرد طرح السؤال بهذه الصيغة، يُعَدُّ التفافاً على الحقيقة. ذلك أننا بصدد الاستنساخ البشري، وليس استنساخ النعجة "دولي بارتون" مثلاً. واعتبر معظم أعضاء المجلس أن الكيسة الأريمية، على الرغم من أنها تشكل جنيناً، لكن هذا الجنين لا يملك أعضاء، وليس بإمكانه أن يفكر أو يشعر. صحيح أن هذه الكيسة، إذا ما اغترست في الرحم، تمتلك كمون التنامي إلى كائن بشري، إلا أن تشريح هذا الجنين كيميائياً وفيزيائياً؛ أي قتله؛ واستخلاص الخلايا الجذعية منه، يجرّد هذه الخلايا من المقدرة على الانغراس في مخاطية الرحم، وتشكيل كائن بشري. ومع أن المجلس اعترف بعملية القتل هذه، فإن إرجاع كامل الجنين إلى مجرد خلايا جذعية، يمكن استخلاصها منه، هو بحد ذاته صياغة ملتوية للحقيقة. كما أنه ليس من الموضوعية بشيء القول إن الجنين في مرحلة الكيسة الأريمية هو مجرد كرة، لا تشعر. ولكن ما هو التوجه (الانجذاب) tropism، الذي تبديه الخلية، عندما تُخضع لتدرج من الأكسجين أو الغلوكوز مثلاً؟ وما هو الابتعاد (الارتحال) الذي تبديه الخلية، عندما تُخضع لتدرج من ثاني أكسيد الكربون، أو من حمض أو أساس؟ صحيح أن إشارات كيميائية تقود الخلية إلى التوجه (الانجذاب) أو إلى الابتعاد (الارتحال)، ولكن أليس الشعور والتفكير وكل الأفعال وردود الأفعال الجسدية والنفسية (حتى الذكاء والإدراك والتعلم، وهلمّ جراً)، هي مجرد إشارات كيميائية، أو دارات كهربائية (تفاعل ربيطة - مستقبل)؟ أليس التطور بمجمله (اللاحي والحي)، هو كما سبق أن ذكرنا غير مرة، وكذلك تنامي الجنين، هو مجرد سباق تسلح لتفاعل ربيطة - مستقبل، وللغوز بثابتة ترابط  $K_a$  أعلى؟

### ثانياً. "أيجوز تكوين هذه الكينونة البشرية فقط لكي يتم إنقاذها؟"

لقد أبرز المجلس الاستشاري للأخلاقيات الفائدة التي يمكن الحصول عليها من إنشاء هذه الكينونات البشرية بقصد الحصول على الخلايا الجذعية، ويرى أن هذا الإجراء لا يختلف أخلاقياً عن الحصول على هذه الخلايا من الأجنة التي تبقت نتيجة الإخصاب في الزجاج (IVF) (في المختبر). لكن الإخصاب في الزجاج ليس استنساخاً، ويُجرى من أجل خلق حياة في ظروف خاصة جداً، تملئها





ضرورات لا يمكن إيجاد بدائل لها. كما أنه لا يمكن في الحالة السوية اغتراس كل الأجنة التي تم إخصابها في الزواج لأسباب بديهية، تتعلق بسلامة الأم وسلامة الأجنة معاً. أمّا في الاستنساخ العلاجي، فالغرض معروف مسبقاً، ويتم بسابق تصور وتصميم: تكوين الجنين كي يتم إتلافه. وإذا كانت الخلايا الجذعية ستقدم حلاً سحرياً لعلاج أمراض، يبدو شفاؤها عصبياً على جميع أنواع العلاجات، وتدخل السعادة ببقيا جديدة لعدد كبير من المرضى (مرضى القلب والداء السكري، وباركنسون، وشلل الأطراف نتيجة إصابة النخاع الشوكي، وهلمّ جراً)، فإن على الباحثين أن يحصلوا على هذه الخلايا الجذعية من المريض نفسه، فلا تنشأ، على الأقل، مشكلة الرفض المناعي. ومع أن بعض الأبحاث للحصول على هذه الخلايا الجذعية الجسدية (البالغة)، لم تلقَ النجاح اللازم، فإننا نعتقد شخصياً أن طموح الباحثين في الحصول على الخلايا الجذعية الجنينية، لم يمنحهم لا العزيمة ولا تكريس الجهد الملائمين. فإذا كان الأسهل متاحاً، فلماذا الأصعب؟ هذا، مع العلم أن مختبرات عديدة، قد برهنت على أن النسيج الشحمي <sup>adipose</sup> <sup>144, 145</sup> (الذي يعتبر مخزوناً في الجسم غير مرغوب به، وغالباً ذو سمعة سيئة) (الشكل 9.19)، غني بالخلايا الجذعية، التي يمكن توجيه تمايزها - كما سنرى في الفصل التالي، العاشر - إلى أنماط خلوية مختلفة (عضلية وعظمية ووعائية وقلبية، وهلمّ جراً). لذا، فإننا نرى أنه يتوجب الإنفاق السخي، وتكريس الجهد الأقصى لأبحاث اشتقاق الخلايا الجذعية من المريض نفسه. وإذا كانت حكومة المملكة المتحدة وحكومات أخرى قد أجازت قانونياً الاستنساخ العلاجي، فليس من الضروري أن يصبح الخطأ - في رأينا الشخصي - هو القاعدة. أضف إلى ذلك، أن نجاح اغتراس نقي العظم السوي في مرضى أنواع مختلفة من السرطان [إن نقي العظم غني بالخلايا الجذعية، واغتراسه يمارس منذ عشرات السنين]، يجب أن يشكل حافزاً قوياً للباحثين، ولأصحاب القرار، كي يحدوا حذو اغتراس نقي العظم، وأن يكبح العلماء غلواءهم وغرورهم الأناني، ويبحثوا عن مشاريع بحثية أخرى، تجلب لهم الثروة والشهرة، ويتركوا الجنين وشأنه.

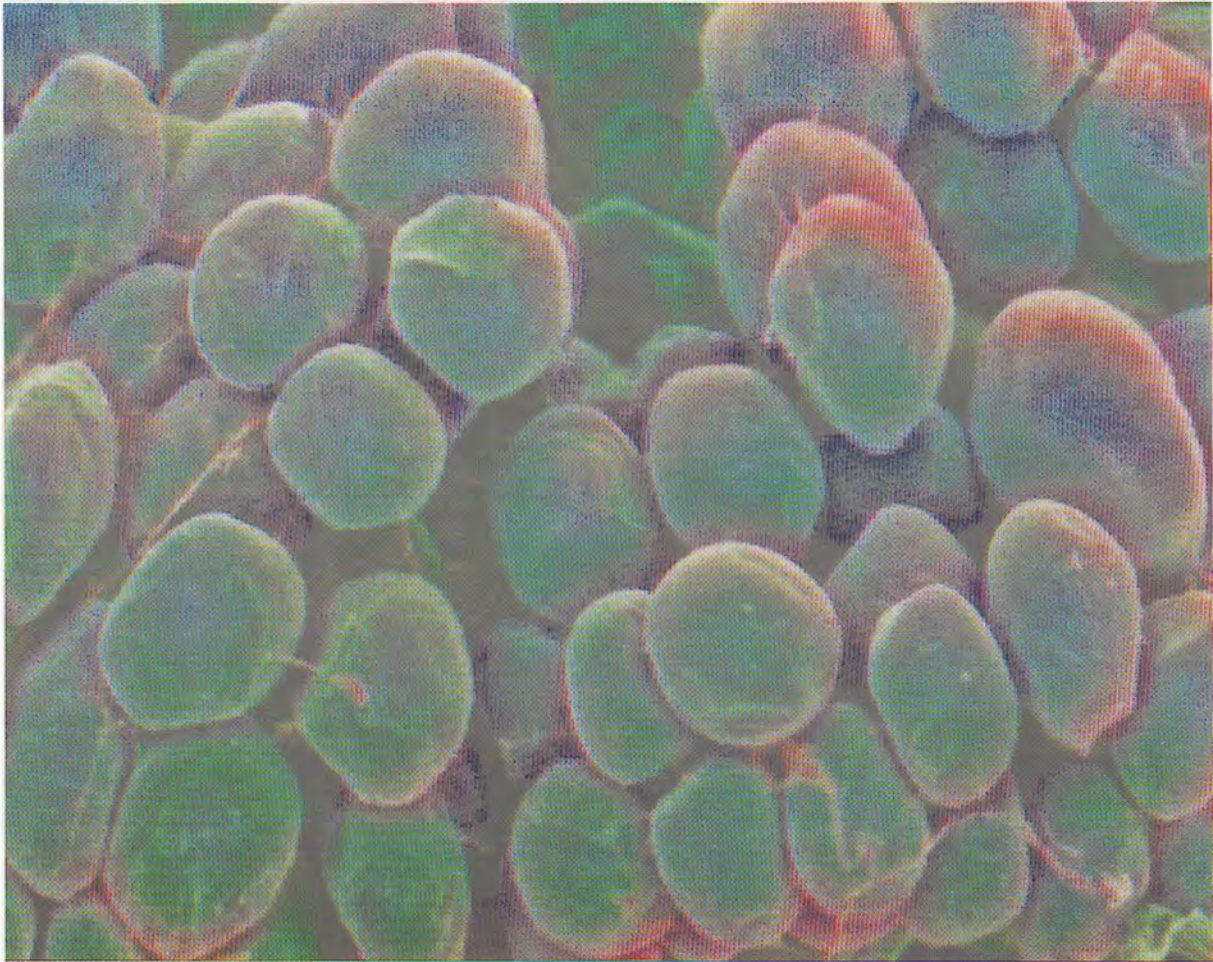
### ثالثاً. "هل من الصواب السعي إلى الحصول على بيض بشري (بيوض بشرية) بغرض البحث العلمي؟"

لقد اتجه النقاش في المجلس الاستشاري للأخلاقيات، الذي شكلته شركة ACT (ادفانسد سل تكنولوجي Advanced Cell Technology) إلى أن التبرع بالبيوض البشرية ربما هو أقل خطورة على الإنسان من تجريب اللقاح المضاد للملاريا (البرداء) مثلاً. وإن منع النساء من منح بيوضهن للبحث العلمي، الذي ربما ينقذ حياة الكثيرين، يُعتبر نوعاً من هيمنة الرجال على النساء (أو الرجولة على الأنوثة). مع العلم بأن المجلس اعترف بأن الحصول على عشر بيوض تقريباً في الدورة الحيضية الواحدة - عوضاً عن بيضة أو بيضتين عادة -، يتطلب من النسوة المتبرعات قبول استعمال عقاقير منبهة للإباضة. ويمكن لهذه المعالجات أن تستثير - ولو في حالات نادرة - متلازمة فرط التنبيه hyperstimulation syndrom. ويمكن لهذه المتلازمة أن تتسبب في تليف الكبد، وفي القصور الكلوي،





وحتى بسكتة دماغية. كما أن هذه العقاقير المنبهة للإباضة قد تترافق بمخاطر كبيرة للإصابة بسرطان المبيض. أضف إلى ذلك، أن الجراحة (التي تم استبعادها حالياً بارتشاف البويض عبر المهبل) التي تُجرى للحصول على البويض من المبيض، تعرّض المرأة المتبرعة لمخاطر مختلفة، أقلها النزف وتأثير التخدير العام (الكلي). ومع أن هذه الأمور كلها شُرحت للنسوة المتبرعات بتفصيل وافٍ، فقد قبل عدد كبير نسبياً منهن بالتبرع. وكما سبق أن عرضنا، كانت أعمارهن تتراوح ما بين 24 و 32 عاماً، ورزقت الواحدة منهن بطفل واحد على الأقل، فهن فعلاً أمهات. ودُفع لكل متبرعة مبلغ 4 000 دولار (بمعدل 40 دولاراً تقريباً للساعة الواحدة). ورغب القائمون على هذه الدراسة التجريبية في أن لا يكون المبلغ شديد الإغراء، بحيث يحرف انتباه المتبرعات عن أخطار المجازفة المشار إليها أعلاه. [إن مبلغ 40 دولاراً للساعة الواحدة، يساوي تقريباً ما يدفع في ولاية نيوانكلند للتبرع بالبويض لأغراض توالدية].



الشكل 19.9. صورة بالمجهر الإلكتروني النفروسي (الماسح) للنسيج الشحمي ذي السمعة السيئة. إذ تظهر الخلايا ذات تجانس تام شكلياً. يؤلف هذا النسيج ما بين 20 إلى 25 في المئة من وزن جسم المرأة العادية، وما يقرب من 10 في المئة من وزن جسم الرجل. ويمتاز النسيج الشحمي بخاصتين رئيسيتين: سهولة الحصول عليه من جهة، وغناه بالخلايا الجذعية البالغة من جهة أخرى. ومن ثم فإن النسيج الشحمي هو موضع أمل كبير للباحثين الذين يعملون على الخلايا الجذعية البالغة البشرية. [عن (Gillet, É. LaRecherche 388, 20-21 (2005)].





ولكن شركة ACT، لم تكشف بوضوح عن الوسط الاجتماعي والمستوى المادي للنساء المتبرعات. فهل كان تبرعهن جميعاً بالبويض (مع علمهن الواعي والمسبق بالمخاطر التي قد يتعرضن لها) مجرد محبة للبحث العلمي، وتضحية في سبيل الحصول على الخلايا الجذعية؟ إن الإجابة هي قطعاً بالنفي.

#### رابعاً. "ما القضايا الأخلاقية المتعلقة بالشخص الذي سيتم استنساخ خلاياه؟"

خلافاً للنساء المتبرعات بالبويض، فإن الأفراد الذين سيقدمون الخلايا (عادة خلايا الأرومة الليفية من النسيج الضام للجلد)، التي ستغترس نواها في البويض منزوعة النوى، قد لا يتعرضون لمخاطر جدية، ما عدا الخمج (العدوى) في موضع أخذ الخزعة من الجلد، ولكن هذا لا يحدث إلا في حالات نادرة. وبالنظر إلى الحملة الإعلامية التي قد يتعرض لها الأفراد الذين سيتم استنساخهم، فلقد قرر المجلس الاستشاري الأخلاقي إحاطة الأسماء بالسرية التامة، إلّا لمن رغب خلاف ذلك. كما أن أعضاء المجلس ناقشوا مطولاً استنساخ الأطفال، واستبعدوا هذا الأمر، لأن الطفل قد يشعر - عندما يصل سن الرشد - أنه قد تعرض لعمل لا أخلاقي، كونه أخضع، دون وعي منه، لعملية استنساخية. واستثنى المجلس الاستشاري الأخلاقي حالة رضيع واحد، مصاب بمرض وراثي مميت. فقد تفيد خلاياه الجذعية في دراسة هذا المرض، وإيجاد وسيلة للشفاء منه. ومع أن فريق البحث، حصل على خلايا من هذا الطفل بموافقة والديه، فإن الفريق - حتى تاريخ نشر هذه الدراسة - لم يستنسخ الطفل، الذي قد يموت دون أن يستفيد من البحث الذي سيُجرى. وإذا كان سيتم الاستنساخ، فسيكون بقرار من والديه. ونحن نرى أن موضوع هذا السؤال، يبقى هامشي الأهمية، ما دام أن المجلس الاستشاري الأخلاقي أوصى بأن تمضي شركة ACT قدماً في الاستنساخ.

#### خامساً. "هل سيسر الاستنساخ العلاجيّ الاستنساخ التوالدي، ويؤدي إلى ولادة طفل مُستنسخ؟"

لقد اعتبر المجلس الاستشاري الأخلاقي هذا السؤال ذا أهمية رئيسة، وتمت صياغته بشكل آخر: هل سيؤدي هذا البحث إلى التعجيل باليوم الذي سيشعر فيه الناس بالاستنساخ التوالدي البشري؟ ومع أن المجلس يرى أن كثيراً من الناس يعتقد أن الاستنساخ التوالدي البشري هو خطأ أخلاقي، ويستشهدون بحالات الموت وعيوب الولادة في الحيوانات المُستنسخة، وبالمخاطر المرضية المحتملة للأشخاص المستنسخين. [لم يكن قد تم بعد قتل "دولي بارتون" بتيسير الموت<sup>133</sup> euthanasia في الشهر الثاني من العام 2003، وكان عمرها ست سنوات؛ أي تقريباً نصف متوسط عمر النعجة السوية. وكما سبق أن عرضنا، فلقد كانت "دولي" تقاسي إخماجاً رئوياً، يصيب عادة الحيوانات المستنسخة حديثة الولادة. كما كانت تعاني التهاب المفاصل المزمن chronic arthritis، مرض آخر تصاب به الحيوانات المستنسخة. وحنطت جثتها لتعرض عرضاً دائماً في المتحف الوطني الإسكتلندي]. مع هذا كله، يرى المجلس الاستشاري الأخلاقي أن بعض الناس رحب بالآمال المعقودة على الاستنساخ، إذ رأوا فيه طريقة جديدة لتكوين أنسال متقاربة بيولوجياً لبعض الأزواج العقيمين، أو وسيلة للإقلال من مخاطر بعض الأمراض الوراثية. هذا على الرغم من أن بعض المجتمعات قد تقرر إجراء استنساخ





جماعي لأغراض عسكرية. ويرى المجلس الاستشاري الأخلاقي أن حظر الاستنساخ العلاجي لن يجعل الاستنساخ التوالدي أقل احتمالاً، على الرغم من أن الاستنساخ العلاجي سيساعد العلماء دعاة الاستنساخ التوالدي على جعل هذا الاستنساخ أكثر كمالاً عن طريق تحسين تقنيات الاستنساخ العلاجي. كما يرى المجلس أن أبحاث الاستنساخ العلاجي قد توضح بجلاء أكثر أخطار الاستنساخ التوالدي. ولكن، وكما سبق أن أكدنا غير مرة، فإن مخاطر الاستنساخ، والتوالدي منه على وجه الخصوص، تجعل منه موضوعاً أقرب إلى الخيال منه إلى الواقع. وسيبقى الاستنساخ العلاجي حالياً مجرد عمل تجريبي غير معياري، يستوجب نجاحه تحقق عدد كبير نسبياً من الشروط، وفي آن واحد. وسيظل - في رأينا - التوجه نحو الخلايا الجذعية البالغة أقل خطراً، وأجدى نفعاً.

بناء على ما تقدم، نرى أن يتم تحريم الاستنساخ البشري بشكليه التوالدي والعلاجي، تحريماً صارماً. فالاستنساخ البشري امتهان لكرامة الإنسان، خليفة الله في الأرض. والتوالدي منه قد يجعل من الفرد البشري مسخاً، وينطوي على خطورة كبيرة على حياة الأم. ويهبط بالإنسان إلى مستوى الحيوان التجريبي في ما يتعلق بالنسبة الكبيرة للإخفاق. كما ينطوي على مضاعفات مرضية خطيرة، لا تبدو واضحة منذ البداية. كما أن الاستنساخ العلاجي يختلف كلياً عن الإخصاب في الزجاج (المختبر) من حيث الغاية والمفهوم والتقنية، فالأخير، على الأقل، ليس استنساخاً. ويشتمل الاستنساخ العلاجي على قتل متعمد للجنين في سبيل الحصول على خلاياه الجذعية. وكما أكدنا غير مرة، على العلماء أن يكرسوا الجهد اللازم لاستخلاص الخلايا الجذعية من البالغ (المريض) نفسه. وأن يتخذوا من اغتراس نقي العظم مثلاً يحتذى به. كما أن الخلايا الجذعية البالغة - كما سنرى في الفصل التالي، العاشر - موجودة في النسيج كلها، وبخاصة النسيج الشحمي والحبل السري والسائل السلوي (الأمنيوسي).

إن رأينا في ضرورة تحريم الاستنساخ البشري، بشكليه التوالدي والعلاجي، يستند إلى ما يلي:

أولاً. إن الكيسة الأريمية، وحتى البيضة البشرية المخصبة، هي كائن حي، تشتمل على كمون تشكيل فرد بشري سوي، وإن إتلافها للحصول على الخلايا الجذعية هو قتل للنفس البشرية.

ثانياً. يمكن الحصول على الخلايا الجذعية من البالغ نفسه، واغتراسها في جسمه لشفائه من الإصابة القلبية، أو من الشلل بسبب إصابة النخاع الشوكي، أو من الداء السكري من النمط الأول، أو من داء باركنسون، وهلم جرا، اغتراساً يجنبها الرفض المناعي، الذي قد تتعرض له الخلايا الجذعية الجنينية.

ثالثاً. إن الحصول على البويضات من النساء المتبرعات، يعرضهن لأخطار جسدية قد تكون مميتة (منها السكتة الدماغية وسرطان المبيض).

رابعاً. إن شراء البويضات من النساء هو عمل ينتهي في غايته إلى نوع من المشاريع التجارية، تُستغل فيه النساء في سبيل جني أرباح مرضية فاحشة نتيجة استعمال غير مأمون العواقب للخلايا الجذعية.





وتستثم منه روح المجتمع الاستهلاكي للاتجار بالنفس البشرية سلعة تجارية من نوع ما. إن ذلك جزء أساسي من أزمة البيولوجيا المعاصرة، وأحد أركانها الراسخة.

خامساً. إن تحسين تقنيات الاستنساخ العلاجي، ستعجل حتماً اليوم الذي يجرب فيه البعض الاستنساخ التوالدي. فعلى أصحاب رؤوس المال أن يبحثوا عن مشاريع أخرى، غير الاستنساخ، لاستثمار أموالهم. وعلى علماء الاستنساخ أن يفتشوا عن الثروة والشهرة في مكان آخر.

كما أكدنا غير مرة، فإن الفروق بين جينوم الإنسان وجينومات الرئيسات الأخرى (الشمبانزي على وجه الخصوص) (يرجع إلى الفقرتين 6.4 و 3.7)، تتمثل في نوعية الجينوم نفسه، وعلاقات الجينات بعضها ببعض، وبنوعية وكمية RNA والبروتينات في بيضة الإنسان. وليس لهذه الفروق أي علاقة لا بحجم الجينوم (عدد النكليوتيدات)، ولا بعدد الجينات، أو حتى تسلسلها. فبنية دماغ الإنسان، وكذلك حباله الصوتية، وقابلية تقابل إبهامه مع الأصابع الأخرى لليد الواحدة، وانتصاب القامة لديه فتم تحرر الطرفين العلويين ليستعملوا في إنجاز أعمال إبداعية (الكتابة، والعزف على الآلات الموسيقية، والإيماء..)؛ خلال بشرية بحثت تميز الإنسان عن سائر الرئيسات (القردة والقردة إنسانيات الشكل). ولكن حتى لو تعمقنا في دراسة أجهزته الأخرى (الجهاز المناعي مثلاً)، وسبل الاستقلاب فيه، فسنجد أن هناك خصائص لا تتفق مع مثيلاتها في الشمبانزي مثلاً. إن بنية بيضة الإنسان الفيزيائية (توتر غشائها وهشاشة بنيته)، والكيميائية (نوعية الجينات وتأثيراتها في ما بينها، ونوعية RNA والبروتينات وكمياتها)، تجعل من إعادة برمجة (أو إزالة تمايز) جينوم النواة المنقولة (الطبقات الثلاث للجينوم)، أمراً متعذراً.

فما السبب في حدوث هذا الإخفاق وهذا التشوه بتلك النسب المرتفعة؟ إننا، ومن خلال تركيز الانتباه على الاستنساخ البشري، سنعرض لتلك الأسباب التي هي موروثه بطبيعة الاستنساخ نفسه، وبسيرورة الأحداث التي يبدأ بها تكون الجنين، ومن ثم الفرد.

وقبل أن نعرض إلى الأسباب المرجحة لإخفاق التجارب وتشوه الأجنة، علينا أن نشير إلى أننا أمام جملة غاية في التعقيد، لا نعرف عن حقيقة سيروراتها إلا القليل، على الرغم من أن الإنسان اجتهد منذ أيام أرسطو حتى الآن أن يفهمها. إنها سيرورات تشكل الجنين، التي تلخص مراحل التقدم البيولوجي كلها منذ مئات ملايين السنين (منذ 500 مليون عام تقريباً، عندما حدث الانفجار الأعظم في علم الحيوان في العصر الكامبري، وتشكلت المجموعات الحيوانية كما نعرفها الآن، انظر المرجع 4، ص. 297)، حتى ما قبل بضعة ملايين عام، حيث انجمدت العلاقة بين تشكل الأنواع phylogeny، وتشكل الأفراد ontogeny، وتوقف التطور كلياً عند مجموعة القردة إنسانيات الشكل، وعلى رأسها الشمبانزي. فالبيضة مبرمجة للتنامي، ولتشكل في إثر الإخصاب الجنين، وتشمل هذه البرمجة المذهلة في دقتها الجزيئات والبنى التي تشكل البيضة المخصبة كافة. لذا، يمكننا أن نلخص أسباب الإخفاق والتشوه على النحو التالي:





1. من المعروف أن البنية الهيكلية لبيضة الثدييات، وبخاصة الإنسان، على درجة من الانتظام والدقة، بحيث تكون إمكانات التنظيم شبه معدومة. إن تعريض هذه البنية لعملية تثبيت أحد جوانب البيضة برأس ممص خاص مثلوم بوساطة التفريغ المستمر، ثم سحب نواتها (أو صبغياتها) من الجانب الآخر، وبعد ذلك زرق نواة (أو خلية) من الفرد الذي يُرغب في انتساخه، إن هذه العمليات الثلاث الفيزيائية - الميكانيكية قد تحدث خلافاً في الهندسة الهيكلية للبيضة، يصعب تصليحه بآلية إعادة التنظيم. أضف إلى ذلك ما قد تفقده البيضة من جزيئات (وربما بنى معينة، كالريبوزومات والكوندريات مثلاً) في أثناء عمليتي السحب والزرق.
2. إن الصبغيات المغترسة في البيضة التي أزيلت نواتها هي في مرحلة محددة من حيث التمايز والوظيفة. إنها أقصر طولاً من صبغيات البيضة نفسها أو النطفة، بسبب ما فقدته قسيماتها الانتهايات (التيلوميرات) في أثناء عمليات الانقسام، التي أوصلتها إلى المرحلة التمايزية الوظيفية التي توجد فيها عند عملية الاغتراس.
3. لقد تعرض DNA النواة المغترسة في أثناء عمليتي الانقسام والتمايز إلى سلسلة معقدة من التحويرات الكيميائية الحيوية المبرمجة في متصلة المكان - الزمن. إن هذه التحويرات التي سببت تمايز الخلية إلى نمط خلوي محدد بدقة شكلاً ووظيفة، هي تحويرات نوعية خاصة بكل نمط خلوي (تتوزع خلايا جسم الإنسان التي يبلغ عددها ما يقرب من مئة ألف مليار خلية -  $10 \times 10^4$  خلية - على 800 نوع من الخلايا تقريباً، تشتمل بدورها على ما يقرب من 42 000 نمط خلوي مختلف).
4. تناول هذه التحويرات النوعية الطبقات الثلاث من المعلومات، وبخاصة طبقة المعلومات الثالثة (انظر الفصلين الخامس والسادس من هذه الدراسة). وتتمثل هذه التحويرات إجمالاً بما يلي:
  - أ. قيام راموز (كود) هستوني خاص بالنمط الخلوي المدروس.
  - ب. إنشاء نمط أستلة وفسفرة نوعي لهستونات هذا الكود.
  - ج. بناء نمط تمثيلي خاص بتسلسلات DNA النواة المنقولة<sup>89</sup>.
  - د. حدوث تبصيم جينومي نوعي خاص بالنمط الخلوي المعني.
  - هـ. نشوء بناء خاص لترانسبوزونات DNA النواة المنقولة. هذا، بالإضافة إلى فاعليات نوعية من RNA الاعتراضي (RNAi)، وأخرى من RNA مضاد المعنى وكلها خاصة بالخلية التي أخذت من الفرد المستنسخ. إن هذه التحويرات تشكل نظاماً نوعياً للبرمجة، يخضع له كل نمط خلوي، ويكون مختلفاً عن أي نمط خلوي آخر. هذا، بالإضافة إلى تفعيل مجموعة نوعية من جينات الطبقة الأولى من المعلومات المُرمَّزة للبروتينات، ومن جينات RNA فقط من الطبقة الثانية. ويكون نوعا الجينات خاصين بكل نمط خلوي. وهذا ما نسميه بالتعبير الجيني التفاضلي differential gene expression (انظر المرجع 4، ص. 268 - 277).



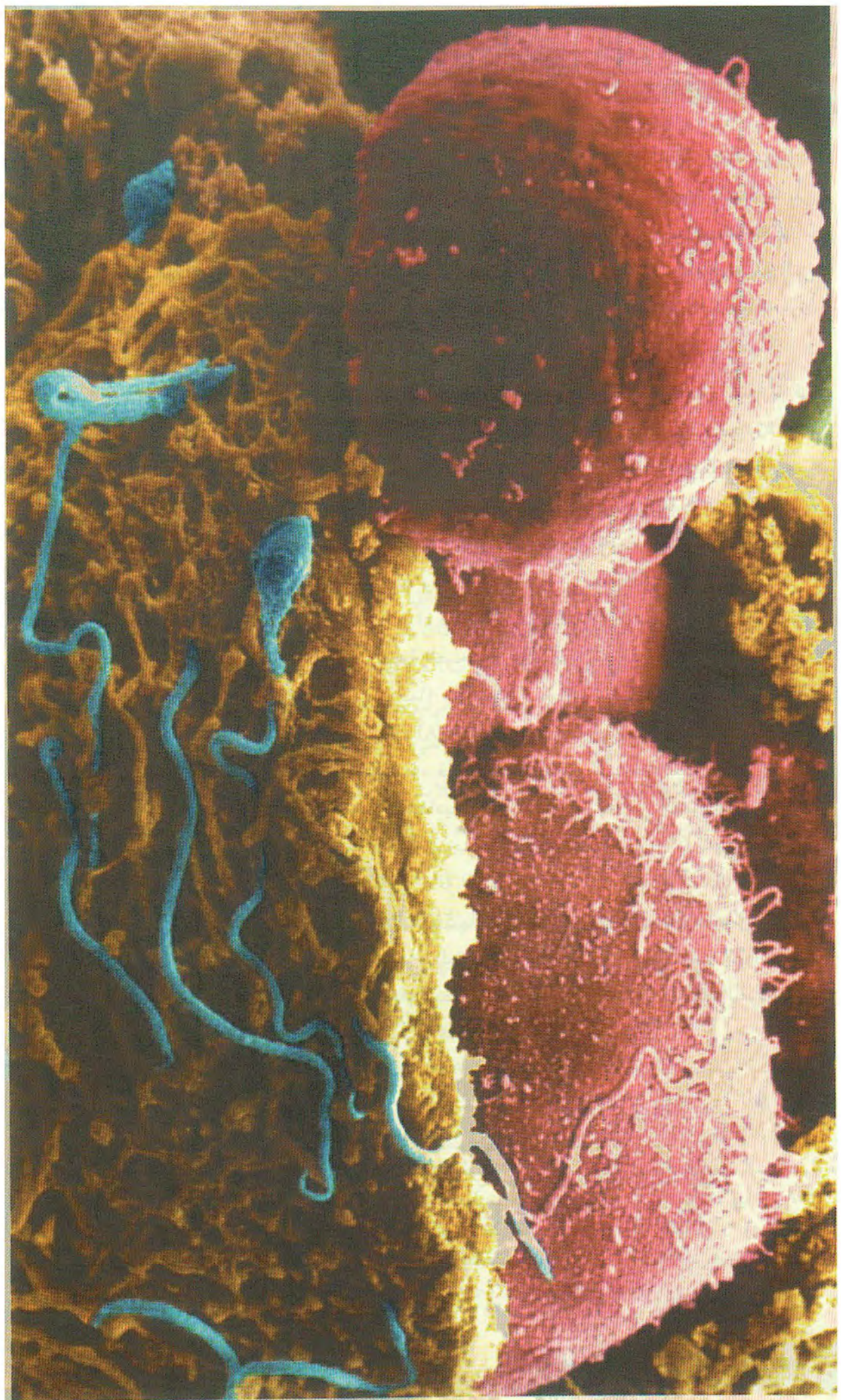


5. تعتبر نواتا البويضة والنطفة، وكذلك نوى خلايا الانقسامات الأولى، في ما يتعلق بالتحويلات السابقة، صفحة بيضاء تقريباً. إن اغتراس نواة الفرد المُستنسخ في البويضة منزوعة النواة يقتضي عكس جميع التحويلات آنفة الذكر، أو إزالة برمجة صبغيات النواة المنقولة. ويمكننا الآن أن نتصور الصعوبات التي تعتور التفاعلات الكيميائية الحيوية، والتغيرات التبولوجية، التي تقتضيها سيرورات إزالة البرمجة، كي تعود صبغيات النواة المغترسة، كصبغيات نوى الانقسامات الأولى، وكأنها صفحة بيضاء.

6. ولكن حتى إذا تمت سيرورات نزع البرمجة على نحو صحيح (وهذا أمر بالغ الصعوبة في الإنسان)، يبقى هنالك الحاجز الذي أقامه التطور الموجه ذو المعنى، ولا يمكن تجاوزه أبداً. إنه نوعية وكميات RNA والبروتينات الموجودة داخل البويضة. ففي أثناء دور نمو الخلية البويضية في المبيض، يتم تركيب أنواع من RNA ومن البروتينات (وكلها نوعية)، إنما بكميات محسوبة تماماً. إن عملية إزالة برمجة صبغيات نواة الفرد المُستنسخ، تحتاج قطعاً إلى فترة زمنية محددة، تبقى في أثنائها البويضة منزوعة النواة عيوشة وسليمة ومعافاة، ما دام هنالك ما يكفي من RNA والبروتينات ليقوم أودها (كانت هذه المواد قد اختُزنت سلفاً في البويضة عندما كانت في المبيض)، ولإبقائها في هذه الحالة الوظيفية الصحيحة. والبويضة "تعرف"، وهي في المبيض، ما ستحتاجه من RNA والبروتينات (كيفاً وكماً) حتى تبدأ صبغياتها وصبغيات النطفة (في التوالد السوي) في الشروع بتركيب نوعي المواد (RNA والبروتينات)، ولكي تبدأ عملية البرمجة. وهكذا، ففي حال غياب صبغيات البويضة، فإن كميات نوعي المواد لا تكفي حتى تنتهي سيرورات إزالة البرمجة، فيموت الجنين - متفادياً بذلك أنواعاً مختلفة من التشوهات، قد تهدد النوع بكامله؛ أي يضحي الفرد بنفسه لإنقاذ المجموع المتمثل بالنوع - قبل أن تنتهي سيرورات إزالة البرمجة، التي يصعب جداً أن تتم في حالة الإنسان على نحو صحيح<sup>(\*)</sup>. لذا، فإننا نجزم بكامل الثقة أن مصير تجارب استنساخ الإنسان كلها تقريباً سيؤول إلى الإخفاق. وعموماً، وكما سبق أن ذكرنا، نرى أن يتم تحريم الاستنساخ البشري تحريماً صارماً ومهما كانت الذرائع. وإذا كان الاستنساخ البشري العلاجي يتم بحجة الحصول على الخلايا الجذعية الجنينية للفرد نفسه، فإن نسيج هذا الفرد كلها تحوي خلايا جذعية، تنتظر من يعزلها ويكاثرها.

\* إن هذه الملاحظة البسيطة تفسر لماذا تموت أجنة الإنسان المُستنسخة في مرحلة مبكرة جداً. كما أنها تفسر سهولة الاستنساخ النسبية في بعض الثدييات كالبقر مثلاً (حيث توجد في ما يبدو كمية كبيرة نسبياً من RNA والبروتينات)، وصعوبته في حيوانات أخرى كالفأر والجُرَذ. كما تفسر هذه الملاحظة لماذا تكون نوى الخلايا الجنينية، التي لم تذهب فيها البرمجة بعيداً، أقدر على الاستنساخ من نوى الخلايا المتمايزة. كما أن استنساخ الجنين أقل صعوبة من استنساخ البالغ.









## الفصل العاشر

### الخلايا الجذعية وأخلاقياتها

#### 10. 1. مقدمة عامة

مع أن موضوع الخلايا الجذعية يحتل حالياً مركز الصدارة في ما يتعلق بالطب التخلقي Regenerative Medicine، وبالبيولوجيا الجزيئية المعاصرة، وتُبنى على استعمالاتها في معالجات أمراض مستعصية وخطيرة (الشلل الناجم عن إصابة النخاع الشوكي، والداء السكري من النمط الأول، وداء باركنسون، وهلمّ جراً) آمال كبيرة، ويتوسم البعض أن تشكل، في ما يتعلق باستثمارات أصحاب رؤوس الأموال، منجماً من ذهب. على الرغم من كل هذا، فإن مفهومها وتاريخها ما يزالان غامضين، حتى في ذهن بعض الأطباء والبيولوجيين أنفسهم. ونرى مع كثير من البيولوجيين المعاصرين أن نهاية القرن العشرين، وبداية القرن الحادي والعشرين، لا تختلف كثيراً - في ما يتعلق بالاختراقات والاكتشافات العلمية - عن نهاية القرن التاسع عشر، حيث تدفق سيل من الاكتشافات العلمية المهمة، التي أعطت البيولوجيا والفيزياء والكوزمولوجيا (علم الكون أو الكونيات) شكلها ووضعها الحاليين (انظر المرجع 4، ص. 13 - 24). ونذكر، كمثله على هذه الاكتشافات والاختراقات - التي لا تهبط عادة بشكل فجائي من السماء، إنما تحدث كنتيجة طبيعية لتراكم المعرفة - استنساخ النعجة "دولي بارتون" في عام 1997، وتعرف الخلايا الجذعية لجنين الإنسان عام 1998. [مع العلم بأن اغتراس نقي العظم (الغني بالخلايا الجذعية المولدة للخلايا الدموية والمناعية)، ما يزال قيد الممارسة لمعالجة أشكال عديدة من السرطان، وبخاصة سرطان الدم، منذ أكثر من 40 عاماً]. ونذكر أخيراً الانتهاء من سلسلة الجينوم البشري، وتعرف عدد لا بأس به من جيناته في الأعوام 2001 - 2003. [لقد تم حتى بداية العام 2007 سلسلة أكثر من 350 جينوم كائن حي - حيواني ونباتي، منها 200 نوع على الأقل من الجراثيم]. ولكن البعض يعتبر أن هذه الاختراقات العلمية الثلاثة ستؤدي دوراً مهماً في تطور العلوم البيولوجية الطبية خلال القرن الحالي، وستُعدّ نماذج علمية scientific paradigms، تماماً



كاكتشاف بنية DNA عام 1953، والهندسة الجينية عام 1973، وقبلها الداروينية [نشر كتاب "داروين" الموسوم بالعنوان "حول أصل الأنواع" عام 1859]، وقانونا "مندل" عام 1860. ولكن، وكما سبق أن ذكرنا في الفصل الثامن، نأمل ألا تشكل هذه النماذج العلمية جزءاً من أزمة البيولوجيا المعاصرة، وألا تغطي المفاهيم الحالية لتحالف رأس المال مع العلم على هذه النماذج العلمية، وبخاصة الخلايا الجذعية. وتجدر الإشارة إلى أن تقريراً علمياً مفصلاً نُشر فعلاً في مجلة *Scientific American* بالاشتراك مع صحيفة *Finacial Times* التي تُعنى بشؤون المال والاقتصاد، يتحدث بإسهاب، بالإضافة إلى القضايا العلمية، عن أهمية الاستثمارات في مجال استعمالات الخلايا الجذعية<sup>146</sup> (\*). كما نأمل ألا يؤدي التركيز على هذه النماذج العلمية، بسبب طغيان رأس المال (الشكل 1.10)<sup>146</sup>، ومن ثم العقيدة



الشكل 1.10. صورة أوراق نقدية لعدد من البلدان التي تتسابق لإنشاء خطوط خلوية ثابتة بدءاً من الخلايا الجذعية البشرية بغية توجيه تمايزها إلى النمط الخلوي المطلوب. لقد رأينا أن نستهل أشكال هذا الفصل بهذا الشكل لتأكيد دور رأس المال للفوز بأكبر قسم من منجم ذهب الخلايا الجذعية. [عن (Moran, N. Sci. Am. 293 (1) A32 - A34 (2005)). ←

\* لقد تمت ترجمة هذا التقرير إلى العربية، ونُشر في "مجلة العلوم" (الكويت، المجلد 21، العدد 12، ص. 28-57، ديسمبر (كانون الأول) 2005).



العلمية الدهمائية الببغائية، إلى صرف الانتباه عن أمور علمية أخرى، تتعلق بهذه الخلايا، كما حدث في ما يتعلق بالمندلية والداروينية والجينوم البشري (يُرجع إلى الفصل الحادي عشر، التالي).

## 10. 2. تعريف الخلايا الجذعية

إن كلمة "stem" وترجمتها العربية "جذع"، مشتقة من الإنكليزية القديمة: stemn، ثم stemn، وأخيراً أصبحت stem، وتعني أصلاً الجزء الأساسي المحوري من النبات أو السفينة. وغدت هذه الكلمة، تعني حالياً ثلاثة أشياء: 1. المحور الصاعد من النبات، سواء كان فوق سطح الأرض، أو تحته. 2. المحور الرئيس في بنية ما. 3. البنية الداعمة لبنية أخرى، كجذع الدماغ brainstem مثلاً. أمّا في ما يتعلق بالخلايا الجذعية، فإنها تنضوي تحت المعنى الثاني، فهي تشكل المحور الرئيس لجنين الإنسان الذي نحن بصدده (انظر الشكل 3.10، يُرجع أيضاً إلى الشكلين 15.9 و 16.9)، ولجنين الثدييات عامة. ففي اليوم الخامس تقريباً الذي يلي إخصاب بيضة الإنسان، وقبل الانغراس في مخاطية جدار الرحم مباشرة (انظر أيضاً الشكل 3.10، يُرجع أيضاً إلى الشكلين 15.9 و 16.9)، تتشكل، نتيجة انقسام البيضة المخصبة ما يقرب من سبعة انقسامات، كرة من الخلايا، هي الكيسة الأريمية blastocyst، يتألف محيطها من طبقة، ثخانتها خلية واحدة، وتعرف بالأرومة الغازية trophoblast لأنها تغذي الجنين. وستشكل في ما بعد، مع بنى أخرى، المشيمة. والمشيمة هي البنية التي تأخذ الغذيات من دم الأم وتنقلها إلى جسم الجنين. وتقوم بعكس ذلك في ما يتعلق بفضلات تغذي؛ أي استقلاب؛ خلايا الجنين. وفي نقطة محددة تماماً من السطح الداخلي لهذه الكرة، توجد كتلة خلوية، على شكل هضبة داخلية صغيرة. وتعرف هذه البرزة الداخلية بالكتلة الخلوية الداخلية inner cell mass، وهي التي ستشكل جسم الجنين، أو جسم الإنسان. وتعرف هذه الخلايا أيضاً بالخلايا الجذعية الجنينية embryonic stem cells، أو اختصاراً ES. أما جوف الكرة (الكيسة الأريمية)، فهو ليس فارغاً - وإلا لكانت جدرانه قد انهارت على نفسها - إنما يملؤه سائل مغذٍّ، غني بالغذيات، تفرزه الخلايا ذاتها. وإذا كان عمر الجنين في هذه المرحلة خمسة أيام تقريباً، فإن عدد خلايا الكيسة الأريمية، يبلغ ما بين 100 و 150 خلية (انظر الشكل 3.10، يُرجع أيضاً إلى الشكلين 15.9 و 16.9). ويبلغ قطرها قطر البيضة المخصبة؛ أي 60-65 ميكرون تقريباً، أو 0.60-0.65 ميلي متر. لقد تجزأت البيضة المخصبة دون أن تعاني أي نمو.

← وكما ذكرنا في النص، فإن تقريراً مفصلاً نشرته مجلة ساينتيفيك أمريكان *Scientific American* بالتعاون مع صحيفة الفيننشال تايمز *Financial Times* في المجلد 293 من المجلة، العدد 1، تموز (يوليو) عام 2005، بالعنوان "مستقبل الخلايا الجذعية" *The Future of Stem Cells*، الصفحات A35-A1. ولقد تُرجم هذا التقرير إلى العربية، ونُشر في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 21، العدد 12، ديسمبر (كانون الأول)، ص. 28 - 57 (2005). ولقد اقتبسنا من هذا التقرير الأشكال الثمانية التالية: 1.10، و 2.10، و 3.10، و 7.10، و 8.10، و 9.10، و 15.10، و 34.10. ويحث المؤلف القارئ على الرجوع إلى هذا التقرير - المتوفر بالعربية - لأهميته.





وبعد أن تنقسم البيضة وخلايا الجنين المتحدرة منها، ما يقرب من 45 مرة ( $2^{45}$ )، ونتيجة لسيرورة أخرى، تعرف بالتخصص أو التمايز الخلوي cell differentiation، يصبح عدد خلايا الجسم مئة ألف مليار ( $1 \times 10^{14}$ ) خلية. وتتألف مما يقرب من 140 ألف نمط خلوي مختلف، تتوزع في 800 نوع من النسج تقريباً. وفي أثناء تمايز كل نسيج من هذه النسج، تبقى خلايا بحالة شبه جنينية embryonic-like، تهب للتعويض عن الخلايا المستموتة apoptotic، أو المائتة بالانتحار الخلوي cell suicide، أو بالموت الخلوي المبرمج programmed cell death (ثلاثة أسماء لسيرورة واحدة) في كل نسيج من نسج جسمنا (والجملة العصبية غير مستثناة). وفي كل دقيقة تمر في حياة المرء، تستموت ملايين ملايين الخلايا، وتعوض عنها الخلايا شبه الجنينية الهاجعة. وتعرف هذه الخلايا بالخلايا الجذعية البالغة adult stem cells. إن هذه الخلايا هي التي ترمم الجروح، وتجعلها تلتئم، وهي التي تعوض عن الخلايا العضلية المستموتة نتيجة العمل والجهد الشاقين جداً، حيث تصدر الخلايا المجاورة للخلايا المستموتة صرخة استغاثة (على شكل إشارة كيميائية، نتيجة تفاعل ربيطة - مستقبل)، فتهب الخلايا الجذعية البالغة إلى الانقسام، وتعبئة خلايا عضلية (الخلايا العضلية السائلة)، ترسلها إلى المنطقة المنكوبة، في حين تبقى "جذوعية" stemness الخلايا الجذعية البالغة كما هي تقريباً. وهذا ما يحدث أيضاً في أنواع الاحتشاءات infarctions القلبية، والذبحات anginae الصدرية الخفيفة، وأحياناً المتوسطة. وهذا ما يحدث أيضاً في السكتات strokes الدماغية الخفيفة العابرة. إن كل نسيج من نسج خلايا جسمنا، التي يزيد عددها على ثمان مئة نسيج، يحوي هذه الخلايا الجذعية البالغة، أو خلايا الطوارئ، التي تستجيب لصرخة المستغيث.

وكما سنرى لاحقاً، فإن خلايا الجنين كلها، وبخاصة غير التمايزة (غير المتخصصة بوظيفة محددة)، أقرب إلى الخلايا الجذعية منها إلى الخلايا الوظيفية. وإن أهم ما تتصف به الخلايا الجذعية قلة كمية البروتين التمايزي (الكمالي ذو الوظيفة المحددة، كالبروتين العصبي أو العضلي أو الغضروفي، وهلم جرا)، الذي يُرَكَّب ويتراكم في النمط الخلوي. ولقد تبين أن دم الحبل السري umbilical cord (البنية التي تصل جسم الجنين بجسم الأم) غني بالخلايا الجذعية. [تتسلم الأسر في الولايات المتحدة يومياً نشرات تفصيلية، تحثها فيها شركات طبية بيولوجية - وبخاصة شركات الخلايا الجذعية - على الاحتفاظ بخلايا دم الحبل السري عند الولادة (بتجميدها في الآزوت السائل)، فقد يحتاج إليها الرضيع - بعد أن يصبح بالغاً - لتصليح نسج قد تأذت، أو لاستنساخ قد تفرضه الضرورة]. أمّا في البالغ فإن النسيج الشحمي ذا السمعة السيئة - ويشكل في ما يتعلق ببعض مشكلة فيزيولوجية وجمالية حقيقية (السمنة) - يحوي أكبر مخزون في الجسم من الخلايا الجذعية البالغة، التي يمكن أن تتمايز إلى أنماط خلوية مختلفة (عضلية وعظمية وغضروفية مثلاً). وكما سبق أن ذكرنا، فإن نقي (مخ) العظم غني، هو الآخر، بخلايا تستطيع أن تعطي أنماط الخلايا الدموية والمناعية كافة ويمارس اغتراسه منذ عشرات السنين. ولكن نعود لنؤكد أن كل نسيج في جسمنا، يحوي خلايا جذعية بالغة تعوض في كل لحظة عن ملايين الخلايا المستموتة.





وعلينا، قبل أن ننهي هذه الفقرة، أن نعرف بعض التعابير ذات الصلة بالخلايا الجذعية، إذ تضيف عليها صفة خاصة تتعلق بكمونها، أو إمكاناتها الذاتية. وهذه التعابير هي: كلي الإمكان - المقدرة - totipotent، ومتعدد الإمكان pluripotent، وعديد الإمكان multipotent. إن السابقة - toti - لاتينية الأصل، من totus، أو total، وتعني كلي. ولا تتصف في جسم الأنثى بهذه الصفة إلا خلية واحدة من أصل مئة ألف مليار خلية؛ ونعني بذلك البيضة المخصبة، لأن بإمكانها أن تشكل - عبر مراحل متلاحقة ومتكاملة - الفرد. إنها قادرة على تشكيل ما يقرب من 140 ألف نمط خلوي مختلف. فهي كلية الإمكان. أما الخلايا الجذعية الجنينية، أو الكتلة الخلوية الداخلية، فبإمكانها أن تعطي أنماطاً متعددة وكثيرة من الخلايا، بما في ذلك النسيج الرئيسة كلها. ولكنها لا تستطيع أن تعطي - إذا ما عزلت عن بقية الجنين - جنيناً سوياً كذاك الذي تشكله البيضة المخصبة. فهي متعددة الإمكان pluripotent أو المقدرة، وليست كلية الإمكان. والسابقة - pluri - ذات أصل لاتيني أيضاً، من plus، وتعني الكثرة. أما الخلايا الجذعية البالغة، فتوصف بأنها عديدة الإمكان. والسابقة - multi - اللاتينية الأصل، من - multus، تعني عديد، أو أكثر من واحد. فالخلايا الجذعية البالغة نادراً ما تعطي خلايا وظيفية غير النسيج التي توجد فيها (ما عدا خلايا النسيج الشحمي)، فهي عديدة الإمكان؛ أي إن كمونها أقل من خلايا الكتلة الخلوية الداخلية (الخلايا الجذعية الجنينية). وبطبيعة الحال، فإن كمون هذه الأخيرة أقل من كمون البيضة المخصبة. فهناك تدرج متناقص من الكمون (الإمكان أو المقدرة): فالبيضة المخصبة كلية الإمكان، والخلايا الجذعية الجنينية متعددة الإمكان، والخلايا الجذعية البالغة عموماً عديدة الإمكان. ويرجع هذا التفاوت في الإمكان إلى طبيعة البيضة المخصبة، والخلايا الجذعية الجنينية، والخلايا الجذعية البالغة. كما يرجع هذا التدرج في تناقص الإمكان - في رأينا الشخصي - إلى التاريخ البيوي والوظيفي لهذه الأنماط الثلاثة من الخلايا. أضف إلى ذلك، أنه يمكن القول عموماً، إنه كلما فقدت الخلية المقدرة على الانقسام، واقتربت من حالة التمايز الوظيفي - التخصص بإنجاز وظيفة معينة في الجسم - تناقص إمكانها. وإذا كان لابد لها من أن تستعيد هذا الإمكان، على الخلية أن تعود عن تمايزها، ومن ثم تتخلى عن وظيفتها، موضوع مهم جداً، سنعالجه بتفصيل وافٍ في فقرة لاحقة.

### 10. 3. تاريخ الخلايا الجذعية

مما لا لبس فيه أن اهتمام البيولوجيين وأصحاب رؤوس الأموال الباحثين عن الاستثمار المربح في مشاريع الخلايا الجذعية البشرية - الجنينية أولاً - ثم البالغة تعاضم فجأة في إثر استنساخ "دولي بارتون" في شباط (فبراير) 1997. فإذا كان بالإمكان استنساخ نعجة - بغض النظر عن عدد تجارب الإخفاق؛ أي نجاح تجربة واحدة من أصل 273 -، فلما لا يتم استنساخ البشر؟ سؤال استنتاجي ينطوي على عدم التبصر اللاأخلاقي، وعلى السعي المرضي للشراء، طرحه البعض وسعى إليه. ولكن عندما تم التدقيق بالأمور، وعندما تبين أن صعوبة الاستنساخ تتفاوت من ثديي لآخر، وعندما واجه





غُلاة الاستنساخ البشري معارضة الرأي النابعة من حسه العام وضميره (أمران عادة لا يخطئان)، وفي إثر فشل تجارب استنساخ الإنسان فشلاً ذريعاً، قام بها بالسر علماء معروفون، سبق أن ذكرنا أسماء بعضهم (علماء الحركة الرايلية - و "بريجيت بواسيليه" خاصة -، و "سيفيرينو أنتينوري"، و "بانا يوتيس زافوس"، وهلمَّ جراً، انظر الفقرة 2.9). في إثر ذلك كله، استنبط الباحثون الأكثر موضوعية والأشد التصاقاً بالمنطق، تعبير الاستنساخ العلاجي therapeutic cloning، مقابل الاستنساخ التوالدي reproductive cloning. واتجه عدد كبير من الباحثين إلى استنساخ الجنين البشري، والحصول على الكيسات الأريمية، لاستخراج الخلايا الجذعية واستعمالها في معالجة إصابات وأمراض مستعصية (الشلل الناجم عن قطع النخاع الشوكي، والداء السكري من النمط الأول المناعي الذاتي - اغتراس خلايا جذعية مفرزة للأنسولين مكان الخلايا بيتا المتأذية والتي كانت تفرز الأنسولين - وداء باركنسون، حيث تغترس خلايا جذعية في المادة السوداء لقاعدة المخ، التي تفرز الدوبامين مكان الخلايا المستموتة، وهلمَّ جراً). إن الاستنساخ العلاجي المتمثل باغتراس خلية أو نواة هذه الخلية (التي أخذت من المريض المعني) في بيضة منزوعة النواة، تم التبرع بها - غالباً مقابل مبلغ من المال - والحصول على الخلايا الجذعية من الجنين المستنسخ، واستعمالها في معالجة المريض، سيجنبها الرفض المناعي من قبل جسم المريض، لأنها استنسخت منه بما يعرف بالاستنساخ العلاجي. ومن هنا أتى - ولو ظاهرياً - الاهتمام بالخلايا الجذعية الجنينية، التي عُزلت - كما سبق أن ذكرنا - في العام 1998، بعد انقضاء عام واحد تقريباً على الإعلان عن ولادة "دولي بارتون". فترة زمنية قصيرة نسبياً، تم فيها بتسابق محموم، إنجاز الكثير من الأبحاث.

ولكن أحداً لم يسأل، في ما يبدو، إلا مؤخراً جداً<sup>145</sup> كيف يمكن للضفدع المذنّب newt<sup>(\*)</sup> من الجنس "تريتوروس" Triturus، المعروف بالسلمندر، أن يجدد طرفاً بكامله، فقده عرضاً أو تجريبياً؟ كما أن أحداً لم يسأل، ظاهرياً على الأقل، كيف يمكن لشرغوف الضفدع عديم الذنب من الجنس "رانا" Rana مثلاً، أن يجدد كامل الطرف في إثر بتره، ولماذا الضفدع عديم الذنب البالغ، يفقد هذه المقدرة على التجدد؟ صحيح أن هنالك مئات ملايين السنين تفصل ظهور البرمائيات (الضفادع)، عن خلق الإنسان، لكن السيورورات البيولوجية - وفقاً لمفهوم التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى<sup>4</sup> - تبقى هي نفسها. [إن خلق الإنسان ارتبط - كما ذكرنا غير مرة - بتحقيق أربع سيورورات بيولوجية خاصة به كي يستحق أن يكون خليفة الله في الأرض: نمو قشرة الدماغ المستحدثة، وتحرر الطرفين العلويين بانتصاب القامة، والتبولوجية الخاصة (في الأبعاد الأربعة، أو متصلة المكان - الزمن) للحيال الصوتية وللحجيرة التي تؤويها، وأخيراً المقدرة على تقابل الإبهام مع بقية أصابع اليد]. أمّا السيورورات

\* السلمندر newt، ضفدع مذنّب من الضفادع المذنّبة urodeles، من الجنس Triturus، يعيش في المناطق الباردة، وبخاصة جبال الألب. يتمتع البالغ بمقدرة كبيرة على التجدد. فهو يجدد معظم قزحية العين بعد إزالة القسم الأكبر منها. ويجدد كامل الطرف - بعد بتره - في خلال 75 يوماً تقريباً، بحيث لا يمكن تمييز الطرف المتجدد عن الطرف المقابل<sup>147</sup>، لا من حيث البنية، ولا من حيث الوظيفة.



البيولوجية العامة والأساسية - كالاستقلاب العام، وبنى النسيج والأعضاء عامة التي تتحكم فيها الجينات المثلية homeogenes، والتجدد regeneration مثلاً - فلا يوجد ما يستوجب أن تخلق من جديد de novo، بل تطورت وفقاً لآلية التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى.

لقد عرف علماء علم الجنين ظاهرة التجدد في الضفادع منذ مطلع القرن الماضي<sup>147</sup>، ودرسوا هذه الظاهرة دراسة مفصلة في النصف الأول من ذلك القرن (انظر الصفحات 636 - 668 من المرجع 147). كما أن ظاهرة تجدد طرف الضفادع المذنب وقزحيتها، حظيت باهتمام كبير من علماء الجنين<sup>148</sup> (انظر الصفحات 690 - 713 من المرجع 148). كما أن موضوع الكتلة الخلوية الداخلية، والخلايا الجذعية في أجنة ثدييات أخرى (الفأر خاصة)، درس منذ العام 1968. [انظر الصفحات 68 - 69، و 184 - 185، و 791 - 792، وكيف كان يطلق، منذ العام 1966، على أنماط معينة من الخلايا (خلايا الدم، والمقصود هنا نقي العظم، وخلايا خبيثات crypts المعوي، وخلايا البشرة، والخلايا النطفية في الذكر) اسم الخلايا الجذعية، وذلك في المرجع 148]. إن أهم ما تشتهر به هذه الخلايا أنها ذاتية التجدد: ففي حين أنها تنقسم لتعطي خلايا، تتمايز لتعوض عن الخلايا المستموتة، تُبقي مخزونها من الخلايا ذات الجذوعية الكافية كاملاً تقريباً. وبمعنى آخر، تمتلك الخلايا الجذعية مقدرة هائلة على التكاثر، منشئة خلايا جذعية جديدة، وخلايا قادرة على التمايز والتعويض عن الخلايا المُستَموتة. وهذا ما يعرف بخاصة التجدد الذاتي self-renewal. وخاصة التجدد الذاتي هذه تعوض في كل دقيقة من حياتنا ملايين ملايين الخلايا - بما في ذلك الدماغ - تستموت لأسباب عديدة. فالخلايا الجذعية في نسجنا، تعوض في كل دقيقة أكثر من مليون خلية، تستموت في الدماغ، وأكثر من مئة مليار خلية من الكريات الحمر، وخلايا بطانة المعوي في اليوم، وأكثر من 1,5 غرام من خلايا بشرة جلدنا. كانت هذه المعطيات معروفة (إلا في ما يتعلق بالدماغ) منذ العام 1966. ولقد تبين مؤخراً أن الخلية الجذعية عندما تنقسم (كي تعوض عن خلية مستموتة) تعطي - كبقية الخلايا الأخرى - خليتين ابنتين. ولكن خلافاً لما يحدث عادة من تساوي الخليتين الابنتين، فإن خلية جذعية ابنة تكون أكبر حجماً من الأخرى، وتبقى كخلية جذعية نمطية. أما الخلية الابنة الأصغر حجماً فتتمايز لتعوض عن الخلية المستموتة [انظر: (2005) 7 - 12، 11 - 10.6, Biotech News Internal. Editorial].

وتفيدنا نتائج الدراسات، التي أجريت على ظاهرة التجدد عبر تاريخها الطويل، بملاحظة ظاهرتين أساسيتين: الأولى إزالة تمايز dedifferentiation الخلايا الواقعة تحت سطح القطع، والثانية هجرة خلايا جذعية من مناطق بعيدة عن سطح القطع لتنضم إلى الخلايا التي زال تمايزها، ولتشترك معها بتشكيل كتلة خلوية مخروطية الشكل، تتوج منطقة القطع، وتعرف بأرومة التجدد blastema، تأخذ على عاتقها تشكيل القسم المفقود من الطرف. ويكون تشكل أرومة التجدد، ومن ثم القسم المفقود من الطرف، مبرمجاً في متصلة المكان - الزمن ذات الأبعاد الأربعة. فتشكل أرومة التجديد يتوقف عندما يصبح حجمها كافياً للتعويض عن القسم المفقود، لا أكثر ولا أقل. وبكلمة أخرى، عندما يبتز طرف الضفدع





المذنب، أو طرف شرغوف الضفدع عديم الذنب، تسارع خلايا ظهارة حوافي منطقة سطح القطع لتمتد زاحفة لتغطية سطح القطع. فتوقف تمزق أوعية تلك المنطقة. ولكي تحول دون استمرار النزف تتليف خلايا النسيج الضام لمنطقة سطح القطع (كما يحدث في الثدييات، حيث يمنع هذا التليف تشكل أرومة التجديد). وما إن يُغطى سطح القطع بطبقة أحادية الخلية من الظهارة الشفيفة، حتى تسارع الخلايا الموجودة تحت خلايا الظهارة الغطائية، وبأنماطها كافة: العضلية والعصبية والعظمية والضمامة والوعائية وهلمَّ جرّاً، إلى إزالة تمايزها، بتأثير مادة (ربما ذات طبيعة بروتينية). فتتدرك البروتينات التمايزية الخاصة بكل نمط خلوي، وتفقد الخلايا هويتها، فتختلط ببعضها البعض، بحيث يستحيل التعرف على أصولها، لأنها حققت شكل الخلايا الجنينية. وتتم في الوقت نفسه هجرة خلايا جذعية من مناطق بعيدة عن سطح القطع لتنضم إلى الخلايا التي زال تمايزها (إن البرهان على هذه الهجرة في الضفادع ما يزال موضوع جدل بين علماء التجدد، ولكنه لوحظ على نحو واضح في جمل عديدة من اللافقاريات). تشرع عندئذ الخلايا الجنينية التي فقدت تمايزها، وكذلك الخلايا الجذعية الإسعافية المرحلة، بالانقسام النشط، لتشكل مخروطاً يغطي سطح القطع، هو أرومة التجدد. وتتوقف الخلايا عن الانقسام، عندما يصبح عدد خلايا أرومة التجدد كافياً تماماً لبناء القسم المفقود وتعويضه. وتعرف كتلة خلايا مخروط أرومة التجدد بالكتلة الحرجة، وعدد خلاياها بالعدد الحرج. والانقسام مبرمج تماماً، يتوقف في اللحظة المناسبة، وإلا فإن أرومة التجدد ستشكل كتلة من خلايا سرطانية، تأتي على الضفدع بكامله.

إن ما يهمنا من دراسة التاريخ الطويل لظاهرة التجدد يتلخص في ثلاثة أمور رئيسة. أولها ظاهرة إزالة التمايز، وارتباطها بانقسام الخلايا التي أزيل تمايزها. وثانيها ارتحال الخلايا الجذعية من أماكن بعيدة، وإسهامها - مع الخلايا التي أزيل تمايزها، وأمسكت بسيرورة الانقسام النشط - كي تشكلا معاً أرومة التجديد. وثالثها برمجة تشكل أرومة التجدد؛ أي العامل أو العوامل التي تنبئ الخلايا التي تخلت عن تمايزها، وشرعت بالانقسام، متى يجب أن تتوقف عن الانقسام، وما ينبئ الخلايا الجذعية المرحلة متى يجب أن تتوقف عن الارتحال وعن الانقسام. وبكلمة أخرى، ما يهمنا هو العوامل التي تحدد الكتلة الحرجة والعدد الحرج لخلايا أرومة التجدد. أمور ذات أهمية قصوى في الترميم الذاتي للإصابات التي يؤمل أن تعالج بالخلايا الجذعية، وهي كثيرة، ذكرنا منها غير مرة كأمثلة شائعة وملحة: الشلل الذي ينتج عن إصابة النخاع الشوكي وتموت الخلايا، إذ يمكن تحريض الخلايا الموضعية لتزليل تمايزها وترمم، مع الخلايا الجذعية المحلية، ترميماً ذاتياً، مكان إصابة النخاع الشوكي. وكذلك هي الحال في المعالجة الذاتية لداء السكري من النمط الأول، والمعالجة الذاتية لداء باركنسون، وهلمَّ جرّاً. وبذلك نستغني عن المعالجة بخلايا جذعية من مصادر أخرى (من اللا ذات)، أو من الاستنساخ البشري العلاجي، الذي يبقى دائماً موضع شبهة، وذا أخلاقيات غير حميدة. وتجدر الإشارة إلى أن مجلة "ساينس" Science نشرت في العام 2000 تقريراً مفصلاً حول الخلايا الجذعية، تضمن دراسات عديدة<sup>149-162</sup> حول مستقبل الخلايا الجذعية، وأهميتها من النواحي العلاجية والاستثمارية والبيولوجية والأخلاقية، وهلمَّ جرّاً. وبالنظر إلى أهمية هذا الموضوع، فإننا ننصح القارئ





العودة إلى هذا التقرير الخاص والمتنوع. كما أن دراسة شركة ACT الخاصة باستنساخ أول جنين بشري<sup>130</sup>، والتي ذكرت غير مرة، استشارت تعليقات عديدة<sup>163</sup>. وفي العام 2002، ألقى بعض الباحثين ظلاً من الشك حول إمكان تمايز الخلايا الجذعية البالغة إلى خلايا وظيفية، غير خلايا النسيج الذي اشتقت منه<sup>164, 165</sup>. يمكننا الاستنتاج من هذه العجالة التاريخية أن وضع الخلايا الجذعية (على الأقل من حيث الإمكان البيولوجي) لم يترسخ حتى الآن، وأن التّقنية ما تزال في بدايتها، وكذلك فهم بيولوجية هذه الخلايا.

## 10. 4. الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية البالغة

البيضة المُخصبة كلية الإمكان totipotent، والخلايا الجذعية الجنينية متعددة الإمكان pluripotent، والخلايا الجذعية البالغة (ما عدا النسيج الشحمي) عديدة الإمكان multipotent، والخلايا المتميزة الوظيفية أحادية الإمكان unipotent، وأخيراً الخلايا السرطانية عديمة الإمكان nonpotent. وبالإضافة إلى تناقص الإمكان من الخلايا الجذعية الجنينية إلى الخلايا الجذعية البالغة، هنالك اختلافات عديدة أخرى تستوجب دراسة كل منها على حدة.

### 10. 4. 1. الخلايا الجذعية الجنينية

سبق أن ذكرنا غير مرة (انظر الفقرة 3.2.9)، أنه يتم الحصول على الخلايا الجذعية الجنينية، لغرض الاستنساخ العلاجي، من الكيسة الأريمية. والكيسة الأريمية كرة جوفاء، يملأ باطنها سائل غني بالغذّيات، أفرزته خلايا الكيسة الأريمية نفسها. ويبلغ قطر هذه الكرة 60-65 ميكرون تقريباً؛ أي ستين إلى خمسة وستين جزءاً من مليون من المتر، أو 6 إلى 6,5 جزء من مئة جزء من الميلي متر. وهذا هو قطر البيضة المُخصبة؛ أي إن البيضة تجزأت إلى ما يقرب من 120 خلية دون أن تعاني أي زيادة في الحجم؛ أي عانت تقسماً دون أن تعاني نمواً. ويتألف جدار الكيسة الأريمية من طبقة أحادية الخلية، هي الأرومة الغذائية، طليعة المشيمة. وتتوضع في جانب واحد محدد تماماً (هو المكان نفسه للجنس البشري كله) من السطح الداخلي للأرومة الغذائية - مخبأة داخلها - كتلة خلوية، لها شكل الهضبة، هي الكتلة الخلوية الداخلية (الخلايا الجذعية)، التي ستشكل جسم الجنين. وإذا ما قُطعت الكيسة الأريمية سهمياً (يُرجع إلى الشكل 9.15)، أو شقت طولياً (الشكل 10.2)<sup>169</sup>، فتظهر الخلايا الجذعية عندئذ واضحة للعيان تحت مجهر ذي تكبير كاف. وإذا دققنا في هذه الخلايا، نجد أنها تتألف من خلايا صغيرة الحجم، تشكل سقف الكتلة الخلوية الداخلية، وخلايا أكبر حجماً بقليل، تشكل أرض الخلايا الجذعية. وتقابل الكيسة الأريمية في هذه المرحلة، في ما يتعلق بالفقاريات واللافقاريات، الأريمة blastula. وإذا ما اغترست الكيسة الأريمية في رحم امرأة مهيأة للحمل، فستتنامى إلى ما يعرف بالمُعيدة gastrula. وإذا كانت الكتلة الخلوية الداخلية للكيسة الأريمية تتألف من طبقتين (نوعين) من الخلايا (الأرومة العلوية epiblast، والأرومة السفلية hypoblast)، فإن المُعيدة تتألف من ثلاث طبقات

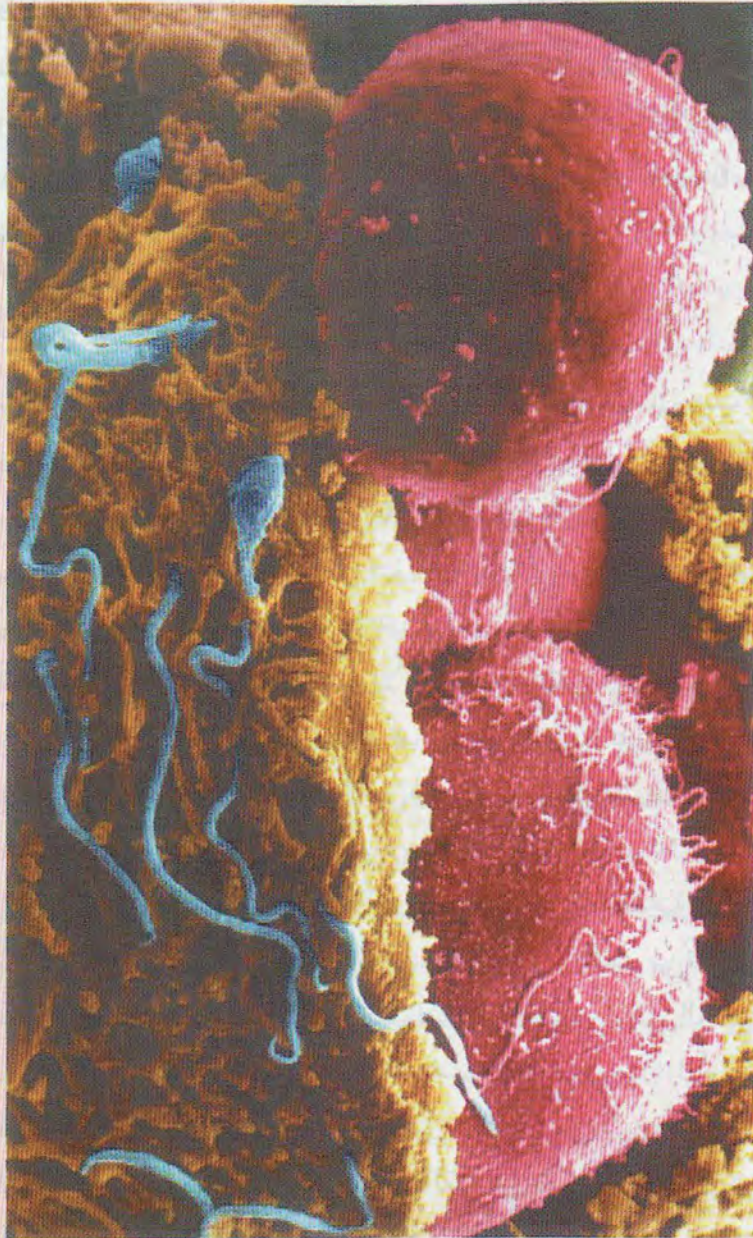




(ثلاثة أنواع) من الخلايا، متحدة المركز، هي الأديم الظاهر والأديم المتوسط والأديم الباطن (الشكل 3.10<sup>69</sup>، يُرجع أيضاً إلى الشكل 16.9). ومع أن الخلايا ابتعدت قليلاً عن متعددة جذوعيتها، إلا أنها ما تزال أوسع إمكاناً من الخلايا الجذعية البالغة، ذلك أنها ما تزال جنينية الطبيعة، إنما أكثر تخصصاً من الخلايا الجنينية الجذعية. وعلى الرغم من أن خلايا المُعيدة لم تتركب حتى الآن أي بروتين تمايزي (كمالي أو وظيفي)، إلا أنها خطط الخطوات البدئية الأولى على طريق التمايز أو التخصص، أو على طريق تقليص جذوعيتها. ومع أن انقسامات خلايا المُعيدة قد تباطأت قليلاً، إلا أنها ما تزال نشطة. وسيرورة التمايز النهائي هي الوحيدة التي توقفها عن الانقسام. وسنعود إلى هذه العلاقة التضادية الهامة بين الانقسام والتمايز في فقرة لاحقة.

وكما سبق أن ذكرنا، يتم الحصول على الكيسات الأريمية (موطن الخلايا الجذعية الجنينية)، إما من الأجنة، التي تترك جانباً في

الشكل 2.10. صورة بالمجهر الإلكتروني التفريسي (الماسح) لكيسة أريمية لمضغة إنسان عمرها أربعة أيام بعد الإخصاب، وقبل مرحلة الانغراس في جدار الرحم. لقد تم شق الطبقة الخارجية لإظهار الخلايا الجذعية (تظهر في الصورة أربع خلايا، اثنتان في المستوى الأمامي، واثنان في المستوى الخلفي). وكما ذكرنا غير مرة، فإن الكيسة الأريمية تتألف من نوعين رئيسيين من الخلايا: الكتلة الخلوية الداخلية التي ستشكل جسم الجنين، وهذه هي الخلايا الجذعية الجنينية. والأرومة الغذائية التي ستعطي المشيمة. وتتألف الكتلة الخلوية الداخلية من نوعين من الخلايا، يصعب تمييز بعضها عن بعض: الأرومة العلوية والأرومة السفلية. لاحظ النطاق المائتة (الأزرق) التي تخلفت عن النطفة التي أخصبت البيضة. [عن Cookson, C. Sci. Am. 293 (1) A6 - A11 (2005). الصفحات 30 - 35 بالعربية.





## ما هي الخلايا الجذعية الجنينية ؟

تؤخذ الخلايا الجذعية الجنينية من جزء من الجنين في المراحل المبكرة من تناميها؛ أي من الجزء الذي سيتكون منه في نهاية الأمر كامل الجسم. ولما كانت الخلايا الجذعية الجنينية تتشكل فعلاً في هذه المرحلة البدائية، فإنها تحتفظ بخاصية «تعدد الإمكان» على تشكيل أي نمط من خلايا الجسم.

### مصير الخلية

بعد مرور أقل من أسبوع على إخصاب البويضة، يبلغ عدد خلايا المضفة 100-150 خلية غير متميزة. تأخذ المضفة في هذه المرحلة شكل كرة فارغة تدعى الكيسة الأريمية، وتتألف من كتلة من الخلايا الخارجية التي تشكل في وقت لاحق المشيمة، ومن كتلة داخلية من الخلايا التي سيتشكل منها الجنين. تستمر هذه الخلايا بالتكاثر داخل الرحم، وتبدأ بالتخصص في نحو الأسبوع الثالث. تدعى المضفة في هذه المرحلة المُعيدة التي تحوي ثلاث طبقات بدئية متميزة سيتشكل من سلالاتها في نهاية الأمر مئات الأنواع من نسيج الجسم المختلفة.



**الشكل 3.10.** مخطط ترسمي يبين تنامي جنين الإنسان (والثدييات عامة) في خلال الأسبوعين الأول والثاني بعد الإخصاب لدى الإنسان، ويختصرها في ثلاث مراحل: مرحلة الخليتين (اليوم الأول، ونوع واحد من الخلايا)، ومرحلة الكيسة الأريمية (100 - 150 خلية، و 5 إلى 6 أيام، وثلاثة أنواع من الخلايا)، ومرحلة المُعيدة (آلاف الخلايا، 14 - 16 يوماً، وخمسة أنواع من الخلايا). كما يبين هذا المخطط مكان توضع الخلايا الجذعية ونقلها إلى وسط الزرع، وكذلك بعض مصائر خلايا المُعيدة في تمايزها النهائي: ومع أن المُعيدة تتألف من



← ثلاث طبقات رئيسة: الأديم الظاهر والأديم المتوسط والأديم الباطن، فإن الأديم الظاهر يشتمل على بداءة الصفيحة العصبية وبداءة بشرة الجلد. كما أن الأديم المتوسط يتألف من بداءة الحبل الظهري وبداءة الجُسيدات. وسيُعطي الأديم الظاهر الجملة العصبية وخلايا العرف العصبي والأقسام الحسية من أعضاء الحواس وبشرة الجلد. وسيُتنامى الأديم الباطن إلى أنبوب الهضم والأعضاء الملحقة به (بداءات التوتة والرئتين والغدة الدرقية والكبد والبنكرياس والمثانة والإحليل). وسيُعطي الأديم المتوسط كل ما تبقى من نسيج وأعضاء تقع بين الأديمين الظاهر والباطن، ويفصل بينهما (العضلات والعظام ونقيها والغضاريف والجملة القلبية الوعائية الدموية اللمفية، والجملة التناسلية البولية). ويحتفظ كل نسيج وظيفي من نسيج الإنسان البالغ (ويقارب عددها 800 نسيج، وعدد أنماطها الخلوية قرابة 140 ألف نمط، وعدد خلاياها مئة ألف مليار -  $10^{14}$  - خلية)، يحتفظ إذاً كل نسيج بخلايا جنينية احتياطية، تنقسم في كل لحظة من عمرنا كي تعوض عن الخلايا المستموتة أو النخرة. وهذه هي الخلايا الجذعية البشرية البالغة. ويُفترض أن تعطي الخلايا الجذعية الجنينية كل هذه الأنماط من النسيج. ولكننا نرى أن يؤخذ بالاعتبار وجود نوعين من الخلايا في الكتلة الخلوية الداخلية (ما يعرف حالياً بالخلايا الجذعية)، وليس مجرد نوع واحد. ومع أن هذا المخطط الترسيمي يشبه تماماً المخطط الترسيمي في الشكل 14.9 (مع اختلافات ضئيلة جداً)، فلقد رأينا أن نورد هذا الشكل مرة ثانية بالنظر إلى أهميته. [عن المرجع الوارد في الشكل 1.10، الترجمة العربية، ص. 33].

تقنية الإخصاب في الزجاج (IVF) (في المختبر)، وإمّا بواسطة الاستنساخ ذي الهدف العلاجي، وإمّا بالتوالد البكري. وبداهة، فإن إجراء الدراسات على الخلايا الجذعية الجنينية لا يتم على كيسة أريمية واحدة، بل على عشرات منها. لذا، لابد من تحريض مبيض المرأة، كي تنضج فيه - في الدورة الحيضية الواحدة - ما يقرب من عشر بيوض، عوضاً عن بيضة أو بيضتين في الحالة السوية. ووفقاً للإجرائيات التي اتبعتها شركة ACT (يُرجع إلى الفقرة 2.9 والمرجع 130)، فإن أعمار النسوة اللواتي تبرعن - أو على الأصح بعن - ببيوضهن، تراوح ما بين 24 و 32 عاماً، وكانت كل منهن قد رُزقت بطفل واحد على الأقل. وكن يخضعن لفحوص سريرية ومخبرية ونفسية، وكان يشرح لهن بالتفصيل كل ما سيطلب منهن. وكانت النسوة اللواتي يجتزن هذه الاختبارات، يخضعن لمعالجات هرمونية، تستمر عدة أيام كي تنضج في المبيض الخاص بتلك الدورة الحيضية عشر بيوض تقريباً. وكانت الخلايا البويضات oocytes، ترتشف مع جريبات دوغراف الخاصة بها عن طريق نافذة، تفتح في القسم السفلي من خاصرة المرأة، فوق المبيض المعني مباشرة، وفي إثر التخدير العام للمرأة "المتبرعة"، تماماً كما يتم في الحصول على البيوض بغرض الإخصاب في الزجاج (IVF) (في المختبر). [يتم حالياً، في إثر تطوير هذه التقنية، الاستغناء عن التدخل الجراحي، وارتشاف البيوض عبر المهبل]. وكانت ترتشف من المبيض الواحد - كما سبق أن ذكرنا - ما يقرب من عشر بيوض. وهذه هي الإباضة الفائقة superovulation، التي تحدث نتيجة المعالجة الهرمونية. وقد تصاب المرأة المتبرعة، نتيجة هذه المعالجة الهرمونية، بمتلازمة فرط التنبيه، التي قد تتسبب بحصول التليف الكبدي، والقصور الكلوي، وحتى السكتة الدماغية. كما أن هذه العقاقير المنبهة للإباضة قد ترافق مع مخاطر كبيرة للإصابة بسرطان المبيض. أضف إلى ذلك أن الجراحة التي تخضع لها المرأة تعرضها لمخاطر مختلفة، منها التأثير الفيزيولوجي للتخدير العام، وإمكان حدوث نزف واسع النطاق (يُرجع إلى الفقرة 2.9،





والمرجع 130). وكانت هذه الإجراءات - بدءاً من الاختبارات الطبية والمخبرية والنفسية، حتى نهاية عملية الإنعاش، مروراً بمرحلة المعالجة بالهرمونات والعقاقير، التي تسبب الإباضة المفرطة - تستغرق قرابة 4 أيام (أي 100 ساعة تقريباً). وكانت شركة ACT، تدفع (في العام 2001 - 2002) مبلغ 40 دولاراً أمريكياً أجوراً للساعة الواحدة مقابل المجازفة للتعرض إلى هذه المخاطر كافة.

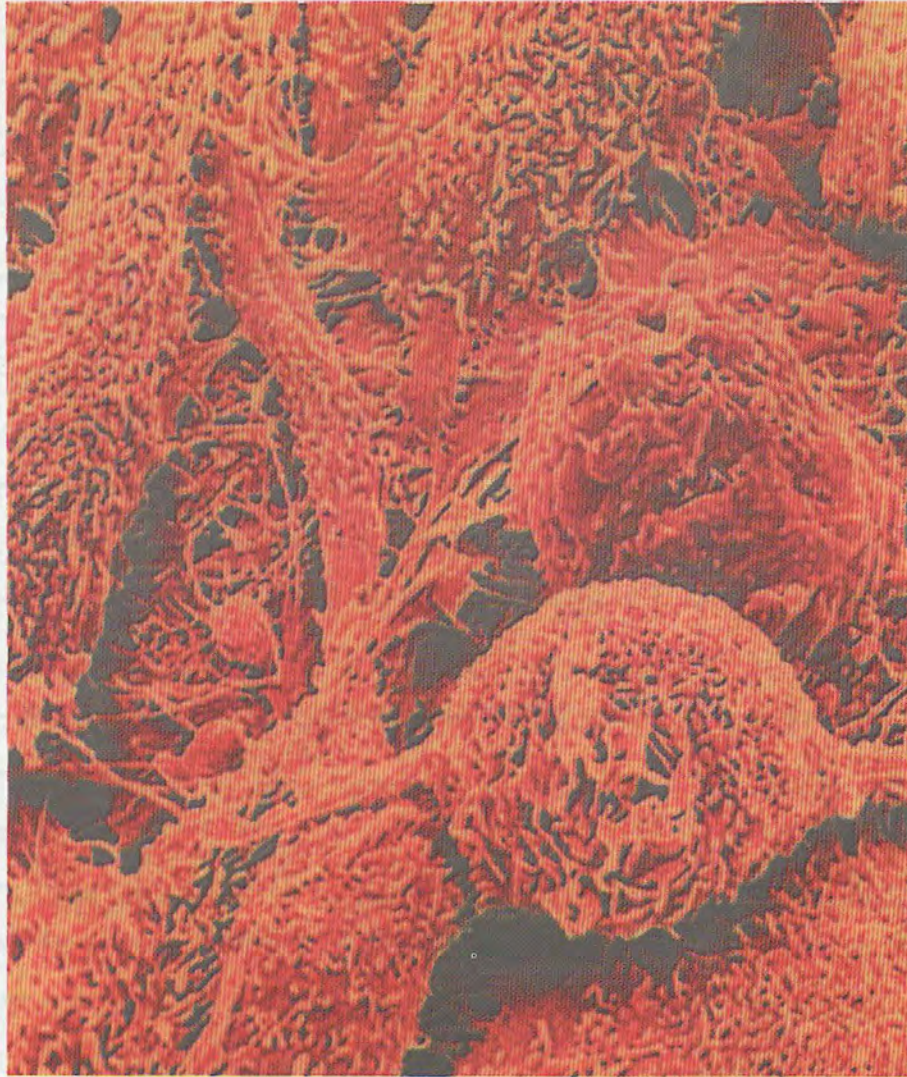
بعد الحصول على الخلايا البيضية من المبيض، كانت البيوض توضع في سائل خاص (دائرة buffer خاصة). تحوي، بالإضافة إلى الأملاح المعدنية، بعض الهرمونات وعوامل النمو. وكانت تتم إضافة النطاف لـ "محلل البيوض" في حالة الإخصاب الصناعي (IVF)، أو تنزع نواة - صبيغات - البيضة الواحدة، وتغرس مكانها نواة خلية الأرومة الليفية (تؤخذ بوساطة خزعة في الجلد)، أو خلية الرُكمة بكاملها، في حال الاستنساخ، أو يتم تفعيل البيضة بتعريضها لتركيز معين من الإيونات (الذرات المشحونة) في حال التوالد البكري. فإذا ما تمت هذه الخطوات كلها بنجاح، تأخذ البيضة المُخصبة (في حالة الإخصاب في الزواج)، وبيضة الاستنساخ، وبيضة التوالد البكري، بالانقسام. وفي إثر مضي خمسة أيام على الزرع، يجدد فيه الوسط الخاص المغذي، قد تصل نسبة معينة من بيوض الاستنساخ مرحلة الكيسة الأريمية. [في التجارب الأولى المزورة، التي "أجريت" في مختبر "هوانغ" في الجامعة الوطنية في سيول في كوريا الجنوبية<sup>131</sup>، "وصلت" من أصل 242 خلية بيضية - أتت من 16 متبرعة - نقلت إليها نوى خلايا الأرومة الليفية، 30 بيضة مرحلة الكيسة الأريمية. واحدة منها فقط، "أعطت" خطأً خلويًا ثابتاً من الخلايا الجذعية الجنينية، فالنسبة المئوية هي 0,41 تقريباً. وبعد مضي 15 شهراً تقريباً على نشر هذه النتائج المزورة، وبعد "إدخال تحسينات" كثيرة على التقنية، "استعملت" في المختبر نفسه 185 خلية بيضية، أتت من 18 متبرعة، ووصلت 31 بيضة مستنسخة مرحلة الكيسة الأريمية، وأعطت 11 خطأً خلويًا ثابتاً من الخلايا الجذعية<sup>139</sup>. فنسبة تشكل خطوط ثابتة من الخلايا الجذعية، "ارتفعت" من 0,41 في المئة تقريباً إلى ما يقارب 5,94؛ أي ازدادت بمقدار 14,5 مرة. أمّا تجارب الاستنساخ نفسها، فلم تحظ بهذه النسبة من النجاح. ففي التجربة الأولى، كانت نسبة البيوض الاستنساخية التي "وصلت" مرحلة الكيسة الأريمية هي 30 من أصل 242؛ أي إن النسبة المئوية هي 12,4 تقريباً. وكانت في التجربة الثانية 16,75 في المئة؛ أي نجاح تجارب الاستنساخ كان فقط 1,35 مرة تقريباً]. لقد رأينا أن نبقي على هذه الدراسة التحليلية لهذه النتائج المنتحلة جملةً وتفصيلاً لنبين مدى البراعة في التزوير، تزوير خدع به العالم كله، وفي مقدمته مجلة "ساينس" المرموقة، التي غالباً ما تُسمى مجلة حملة جائزة نوبل.

بعد وصول الجنين مرحلة الكيسة الأريمية، يشرح تحت المجهر، وتكشط الخلايا الجذعية عن السطح الداخلي للأرومة الغاذية - إن بقاء هذه الخلايا في الإنسان مع الخلايا الجنينية الجذعية، أو الكتلة الخلوية الداخلية، يعيق إنشاء خط خلوي ثابت من الخلايا الجذعية، خلافاً لحالة الفأر مثلاً. تُنمى الخلايا الجذعية على وسط خاص، يحوي بصورة أساسية عدداً من عوامل النمو. ويتمثل أحد معايير النجاح الأساسية بمقدرة هذه الخلايا على الانقسام، دون أن تتجه إلى طريق التمايز. فإذا ما ثبت





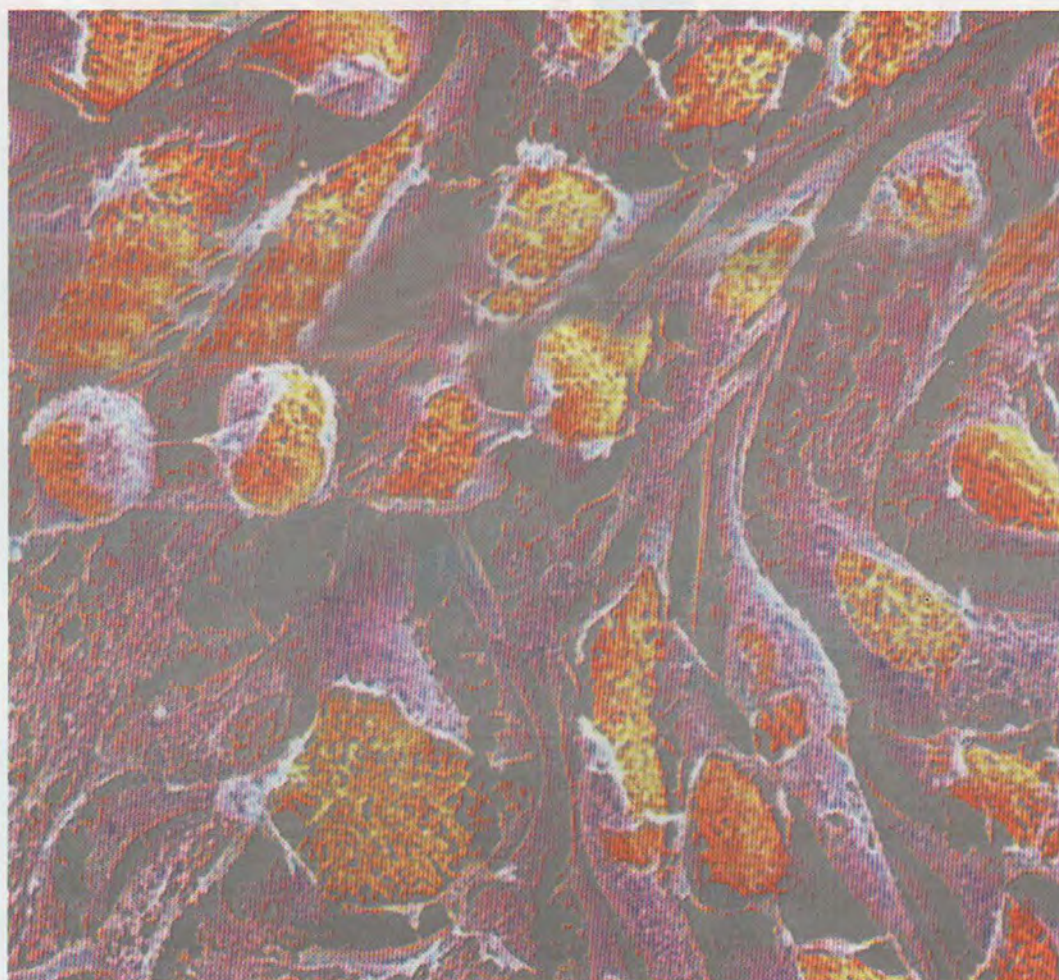
ذلك، ستعتبر عندئذ خطأ ثابتاً من الخلايا الجذعية الجنينية، يمكن منابله خلاياه (معالجتها)، كي تشرع في التمايز والتخصص إلى أي نمط خلوي مرغوب به. وبطبيعة الحال، فإن اشتقاق نمط خلوي ما يحتاج إلى منابله ومعالجة تختلف في النهاية عن أي نمط خلوي آخر. وكان العلماء يزرعون الخلايا الجذعية الجنينية للثدييات (الشكل 4.10)<sup>166</sup> في أوساط، تحوي كمفترش خلايا الأرومة الليفية لجلد الفأر، تغطي قعر طبق الزرع. ولكن تبين في ما بعد، أن الخلايا الجذعية البشرية، تمتز على سطحها بروتيناً واحداً أو أكثر من بروتينات الخلايا الفأرية (التي تعرف بالخلايا المُطعمَة feeder)، والتي تشكل المفترش، مما يلوث الخلايا الجذعية الجنينية البشرية بهذا البروتين الفأري، ويجعلها غير صالحة



الشكل 4.10. صورة بالمجهر الإلكتروني النفوذي (الماسح) لخلايا جذعية من جنين أحد الثدييات، زُرعت على مفترش من خلايا الأرومة الليفية الفأرية، التي تعمل كخلايا مُطعمَة feeder. [عن Note, Biotech News (2005) Vol. 10, no. 1, 1 - 2, PP. 1 - 2].



للمعالجات البشرية. ولكن تم مؤخراً تصميم أوساط لتنمية الخلايا الجذعية الجنينية، لا تحوي الخلايا الفأرية المُطعمَة<sup>167</sup>، التي كانت تلتصق بها الخلايا الجذعية البشرية. وما إن يتم التأكد من أن الخط الخلوي أصبح ثابتاً وراسخاً، حتى يجمّد في الآزوت السائل من أجل استعماله مستقبلاً. هذا ويبين الشكل 5.10 خلايا جذعية جنينية بشرية متميزة (الأرجواني والبرتقالي)، زرعت في طبق تُغطي قعره الخلايا المُطعمَة (الأرجواني العاتم)<sup>168</sup>. كما يوضح الشكل A.6.10 خليتين جذعيتين من جنين بشري، والشكل B.6.10 خلية مكبرة من الكتلة الخلوية الداخلية<sup>4</sup>.

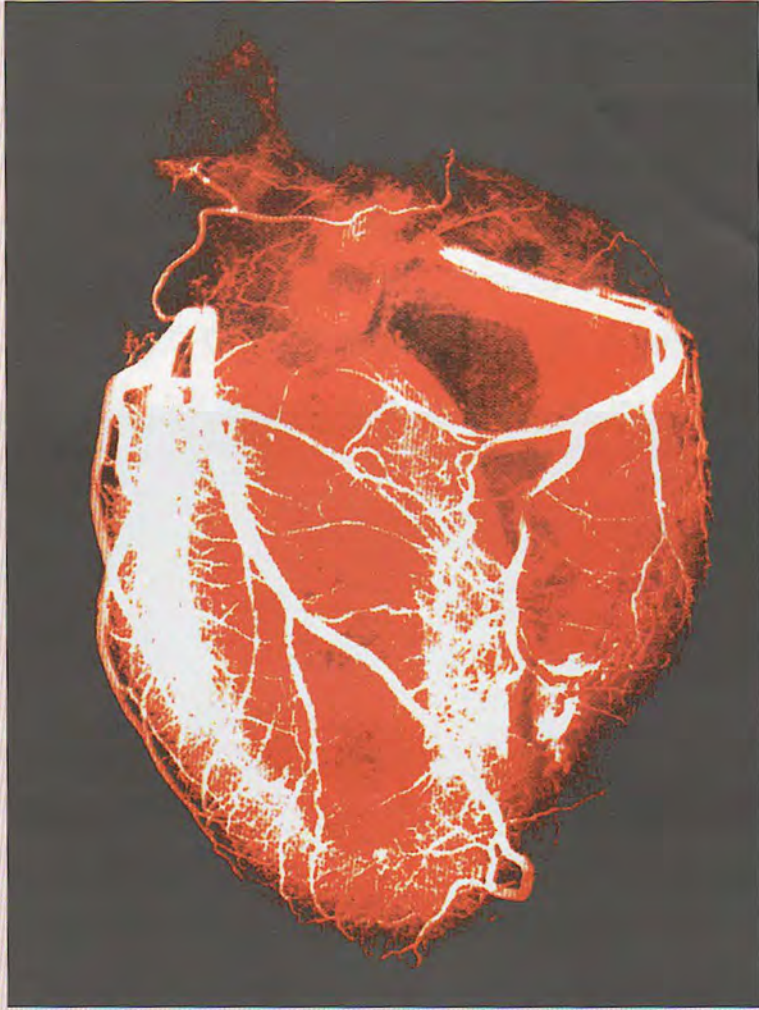


الشكل 5.10. القسم A. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرّسي (الماسح) لمجموعة من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية المتميزة إلى خلايا عضلية قلبية (الأرجواني والبرتقالي)، تنامي (تنمو وتتمايز) على مفترش من خلاياها المُطعمَة (الأرجواني القاتم). لقد استعملت خلايا من هذا النمط لمعالجة مرضى الاحتشاء القلبي، إذ تحل الخلايا الجذعية الجنينية البشرية المتميزة مكان الخلايا المستموتة نتيجة توقف وصول الدم بما يحمله من غُذَيَات، وبخاصة الغلوكوز والأكسجين. انظر الشكل التالي 5.10 القسم B. [عن، Note, Biotech News Internal. Vol. 10, no. 3, 5 - 6, P. 18 (2005)].



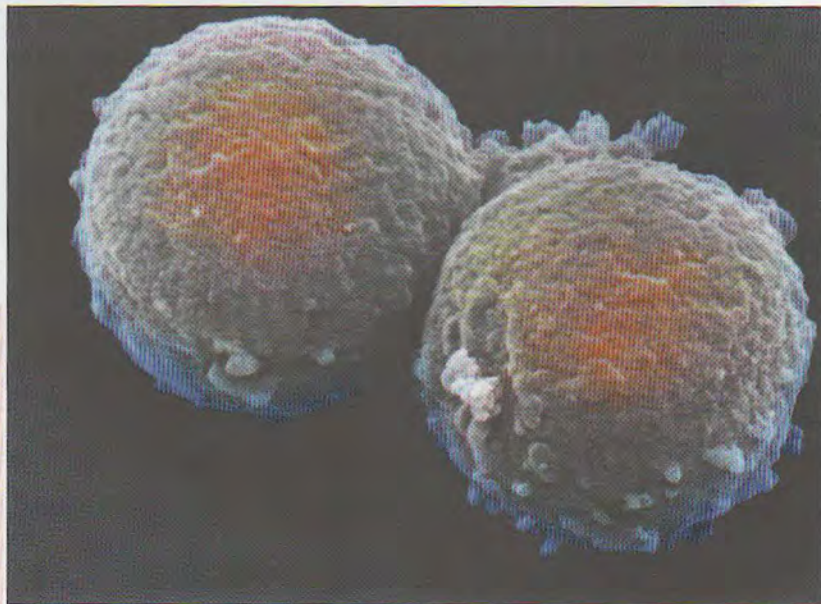


الشكل 5.10. القسم B. صورة قلب يظهر فيه الشريانان الإكليليان وتفرعاتهما باللون الأبيض. لدى انسداد أحد هذين الشريانين أو تفرعاتهما، تتوقف تروية الناحية التي تحيط وتلي الوعاء المسدود، وتستموت الخلايا العضلية القلبية بسرعة. لقد تبين أن حقن (زرقت) خلايا جذعية جنينية بشرية كانت قد تمايزت إلى خلايا قلبية (يُرجع إلى الشكل السابق 5.10، القسم A)، أو خلايا يقوية أخذت من الحرقفة، تساعد، إذا ما حُقنت (زُرقت) في وقت مناسب، على الشفاء من الاحتشاء القلبي: إمّا لأن الخلايا المحقونة (المزروقة) قد حلت مكان الخلايا التي تستموت عادة بسرعة، أو لأن الخلايا الجذعية أفرزت عوامل نمو ساعدت على توقف الاستموات، أو للسببين معاً. وتعتقد آمال كبيرة على استعمال الخلايا الجذعية لمعالجة أمراض عديدة. وتجدر الإشارة إلى أن الخلايا الجذعية التي استعملت في هذه



الدراسة لمعالجة الاحتشاء القلبي أخذت من بقي عظم الحرقفة، وأبقيت دقائق عديدة على تماس مع العضلة القلبية بواسطة نفاخة. [عن (Lochouart. M. La Recherche 379, 22 (2004)).

الشكل 6.10. القسم A. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخليتين جذعيتين من جنين الإنسان. [عن (La Recherche 349, 64 (2002)).  
قارن هذا الشكل بالشكل 18.10.

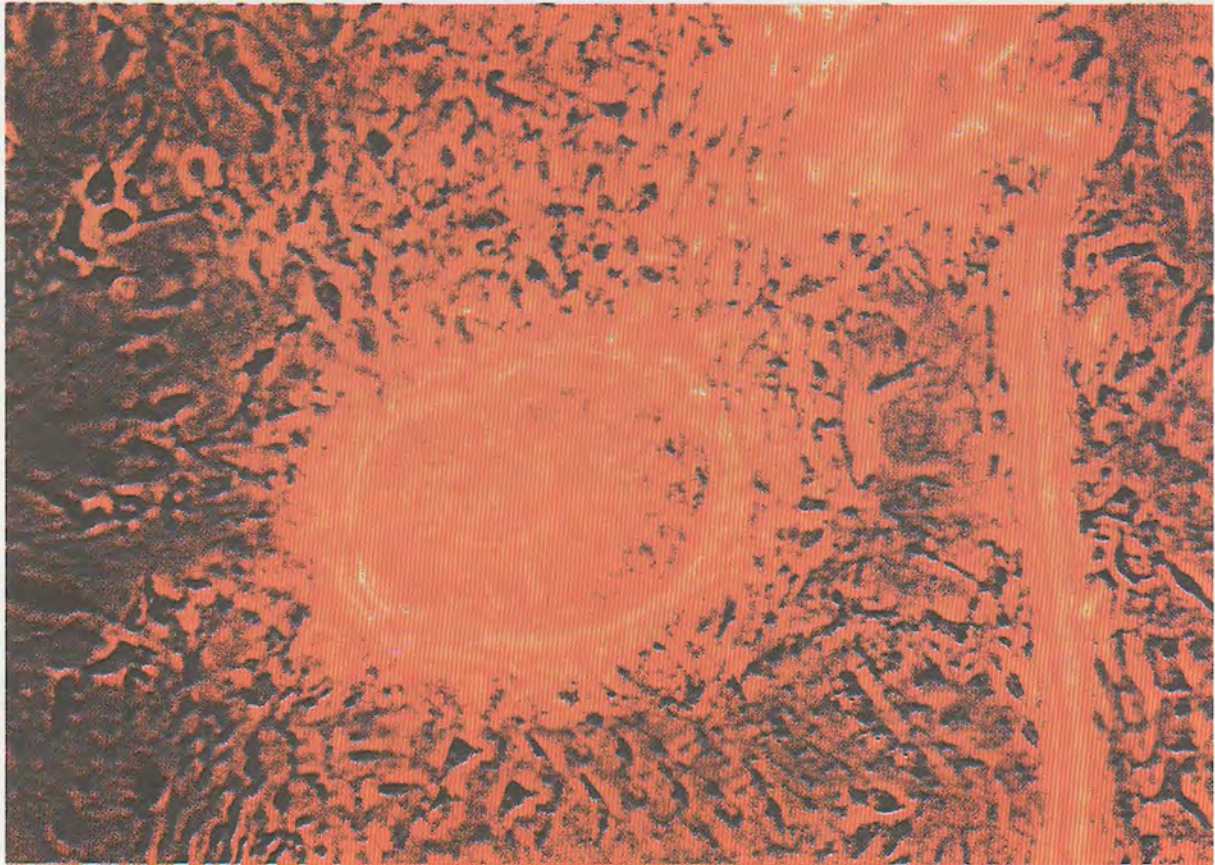






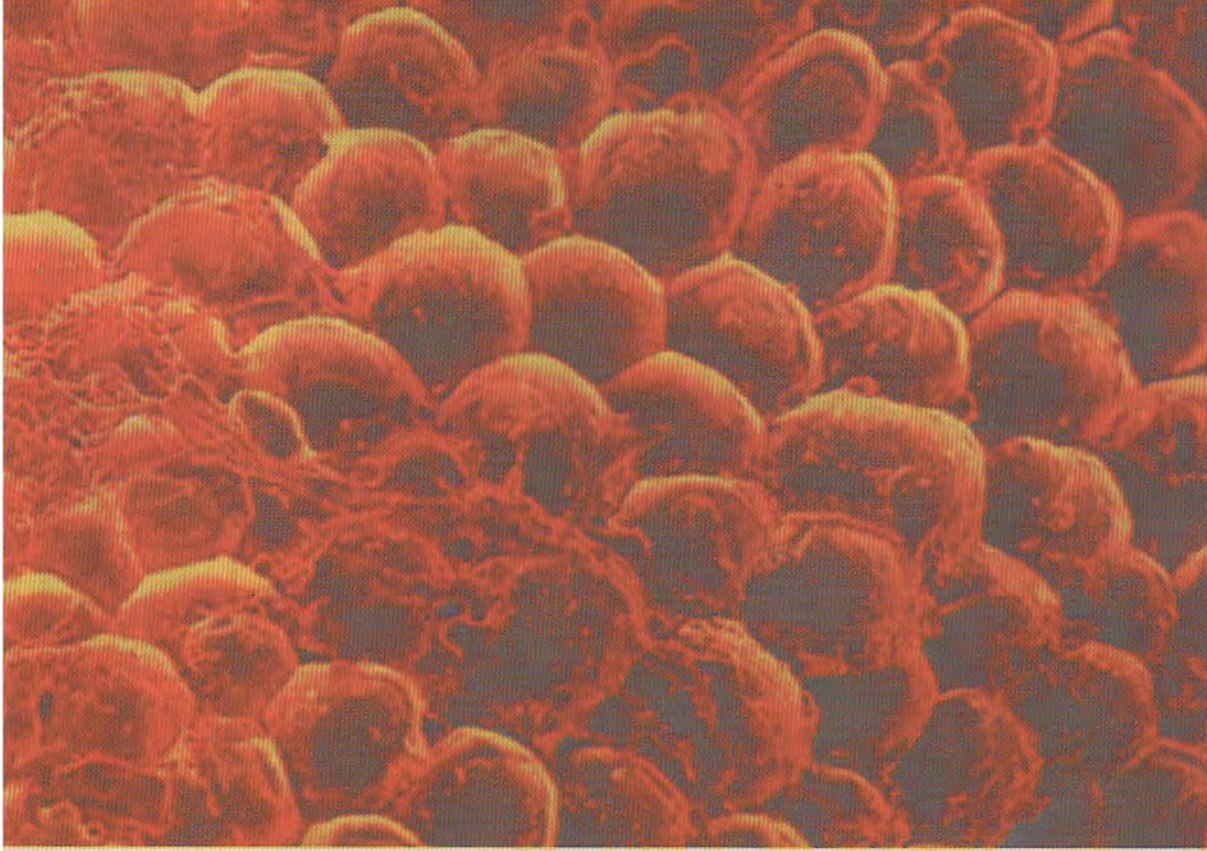
## 10. 4. 2. الخلايا الجذعية البالغة

إن الحصول على الخلايا الجذعية الجنينية، وإمكان تعرضها للرفض المناعي لدى اغتراسها (إذا كانت غير استنساخية)، وتوجيه تمايزها إلى الخلايا العلاجية المأمولة، سيرورات تجعل استعمال الخلايا الجذعية الجنينية لأغراض علاجية أمراً بالغ الصعوبة. ومع أن الخلايا الناتجة عن الاستنساخ العلاجي لا تواجه الرفض المناعي، لكن هذا الاستنساخ يظل غير أخلاقي وغير عياري.. كما أن صعوبة توجيه تمايز الخلايا الجذعية الجنينية في الاتجاه المطلوب تحول دون تبسيط الإجراءات. لذا فإن المعالجة بالخلايا الجذعية البالغة يظل الحل الأكثر مثالية، لأنه من الذات أولاً، ومن ثم فالرفض المناعي غير موجود أصلاً. وثانياً لأن النسيج نفسه يقوم - كما سبق أن ذكرنا - بأعمال ترميمية مختلفة، إذ يعبئ في الحالات الطبيعية (بإشارات كيميائية) خلايا جذعية هاجعة، كي تعوض عن الخلايا المتأذية. إن نسجنا كلها، التي يزيد عددها على 800 نسيج، تحوي هذه الخلايا الجذعية البالغة. ولا بد من تكريس الجهد والمال اللازمين لتذليل الصعوبات التقنية، التي قد تعترض سبل عزلها وتنميتها.



الشكل 10. 6. القسم B. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية من الخلايا الجنينية (الكتلة الخلوية الداخلية). [عن (Editorial, Biotech Lab 4/1, 1-3 (1999)].

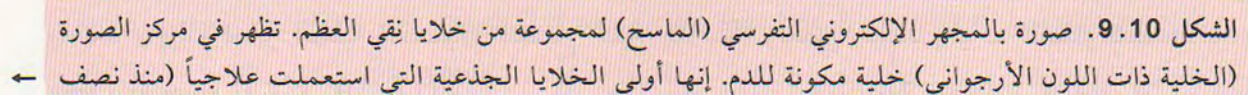




الشكل 7.10. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) للخلايا الشحمية ذات الشكل البيضوي، التي تشكل مع أشرطتها الضامة (يسار وأسفل الشكل خاصة) النسيج الشحمي الضام. قارن هذا الشكل بالشكل 19.9. يُعدُّ النسيج الشحمي مصدراً مهماً للخلايا الجذعية البشرية البالغة. [عن Note, Biotech News Internal. Vol. 9, no. 2, 3 - 4, P. 17 (2004)].

خلاياه الجذعية سريراً في شهر كانون الأول (ديسمبر) 2004، مع تضامية من طعم عظمي، لتصلح فجوة كبيرة في جمجمة فتاة صغيرة<sup>170</sup>. كما أن نقي العظم استعمل - كما سبق أن ذكرنا غير مرة - منذ أكثر من أربعين عاماً في معالجة أمراض عديدة، تأتي في مقدمتها أنواع سرطان ابيضاض الدم. فالخلايا الجذعية الجنينية البالغة لنقي العظم عديدة الإمكان، تستطيع أن تنشئ خلايا الدم وخلايا الجهاز المناعي كلها (الأشكال 8.10<sup>145</sup>، و 9.10<sup>145</sup>، و 10.10 - المرجع 168، ص. 14).

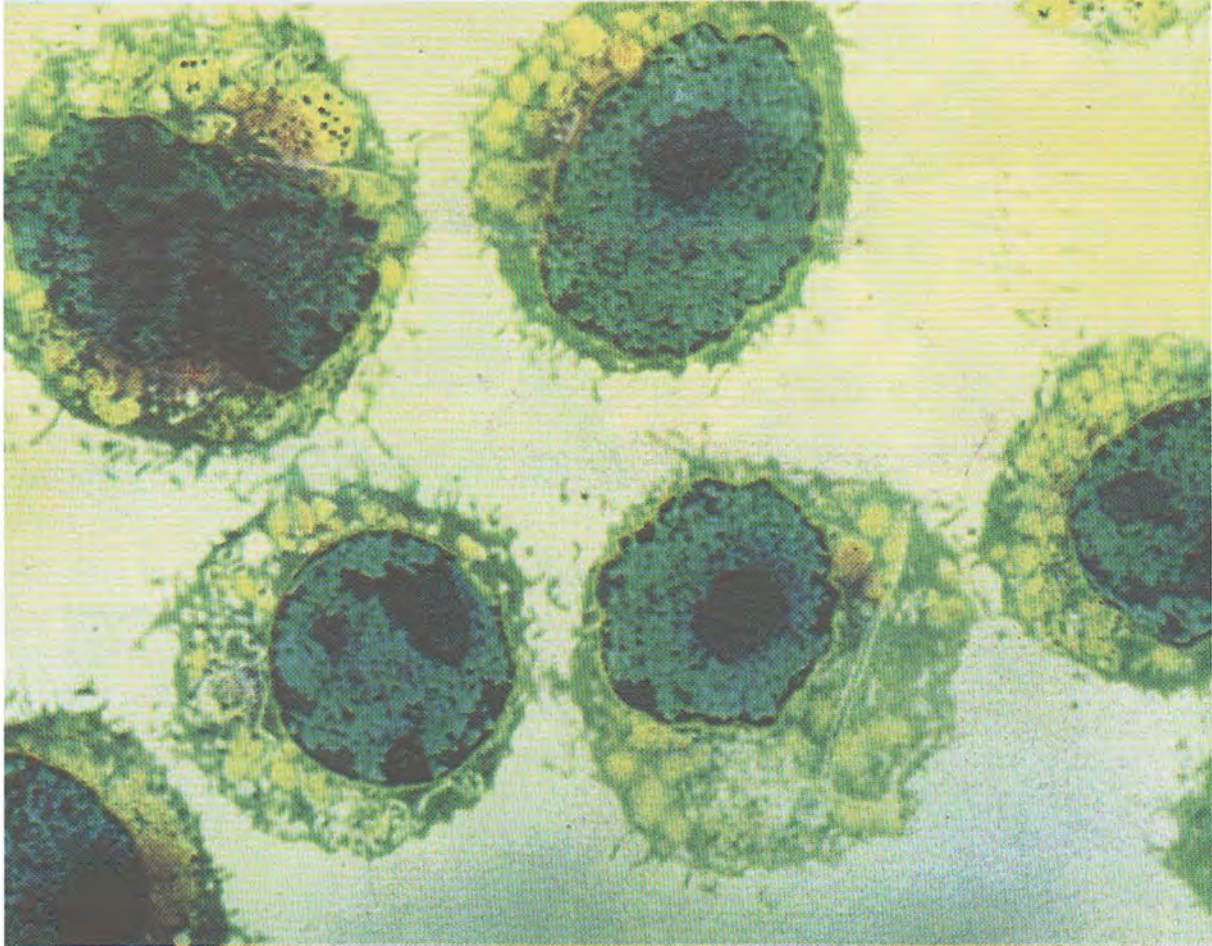








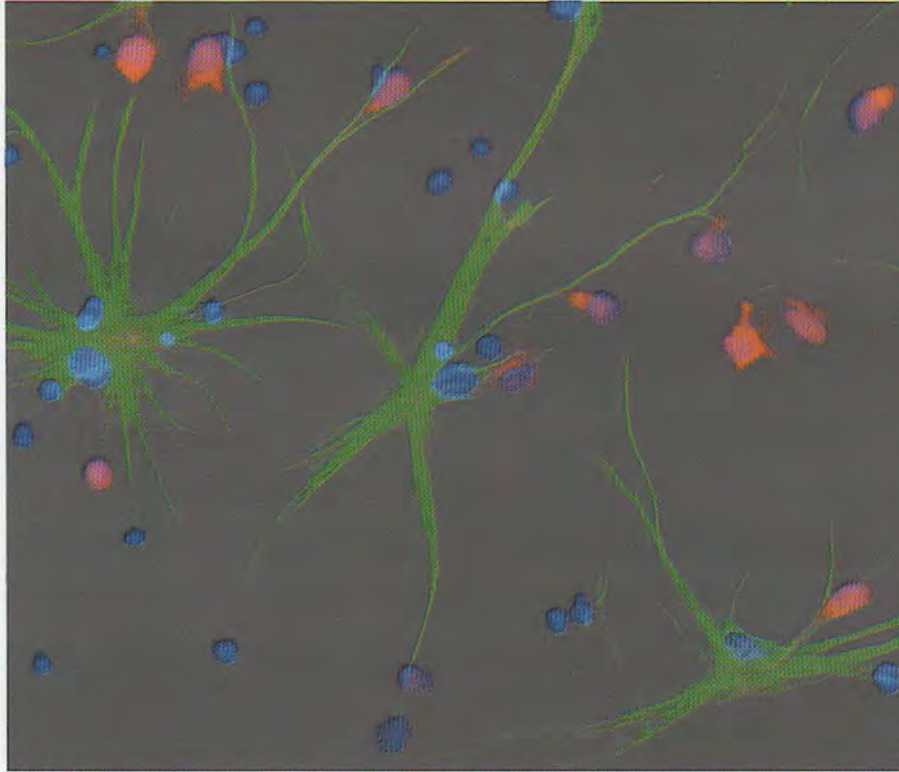
← قرن تقريباً) لتجدد خلايا الدم والخلايا المناعية عن طريق اغتراس نقي العظم. [عن المرجع الوارد في الشكل 10.1، الترجمة العربية، ص. 36]. ويحث المؤلف القارئ على الرجوع إلى شرح الشكل 13.4 لتعرف دور كل من التائيات والبائيات في بناء الاستجابة المناعية، وإلى الشكل 36.8 للوقوف على دور الخلايا التغصنية في استهلاك الاستجابة المناعية.



الشكل 10.10. صورة بالمجهر الإلكتروني الناقل transmission لمقطع في نسيج نقياني myeloid بشري يبين الكريات البيض التي تحوي كل كرية منها نواة ضخمة أليفة للملون أكثر من السيتوبلازما. ولا يمكن في هذا الشكل تمييز للمفاوية التائية عن للمفاوية البائية. ويتم هذا التمييز بتعيين الواسمات markers، أو جزيئات تعنقد التمايز cluster of differentiation (CD) الموجودة على سطوح الكريات البيض (يرجع إلى الشكل 13.4، وإلى المرجع 4، ص. 324 - 333). [عن (Note, Biotech News Internal. Vol. 10, no. 3, 5 - 6, P. 14 (2005)].

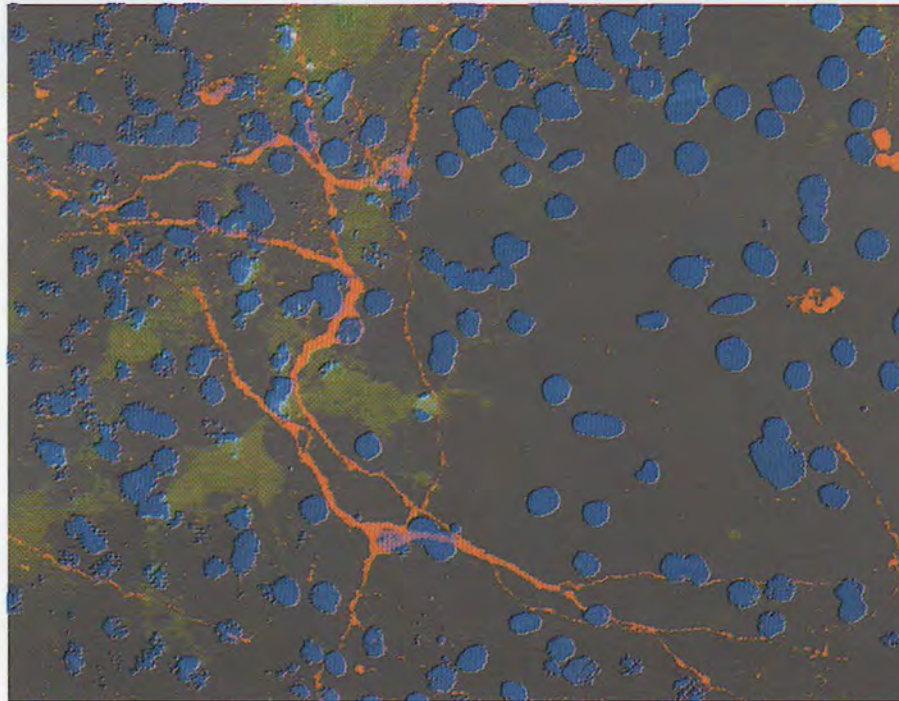
كما يمكن اشتقاق خلايا جذعية بالغة من النسيج العصبي (بما في ذلك الدماغ) لمعالجة مرض باركنسون والشلل الناتج عن بتر (قطع) النخاع الشوكي (الأشكال 11.10<sup>4</sup>، و 12.10<sup>4</sup>، و 13.10<sup>4</sup>، وكذلك الأشكال 14.10<sup>4</sup>، و 15.10<sup>4</sup>، و 16.10<sup>171</sup>). كما يمكن - كما سنرى في ما بعد - إزالة تمايز الخلية العضلية، فتصبح خلية جذعية، وتُعطى عندئذ بانيات العظم osteoclasts، وخلايا شحمية (الشكل 17.10)<sup>145</sup>.





الشكل 10.11. صورة  
بالمجهر الإلكتروني  
التفرسي (الماسح) لخلايا  
عصبية في النخاع  
الشوكي، حيث تظهر  
العصبونات باللون  
الوردي، والخلايا النجمية  
باللون الأخضر. وكما  
ذكرنا غير مرة، فإن كل  
نسيج من نسيج الجسم  
(التي يفوق عددها 800  
نسيج) يحوي خلايا هاجعة  
احتياطية، هي الخلايا  
الجذعية البالغة، تنقسم  
لتعوض عن الخلايا  
المُستَموتة أو النُخرة.

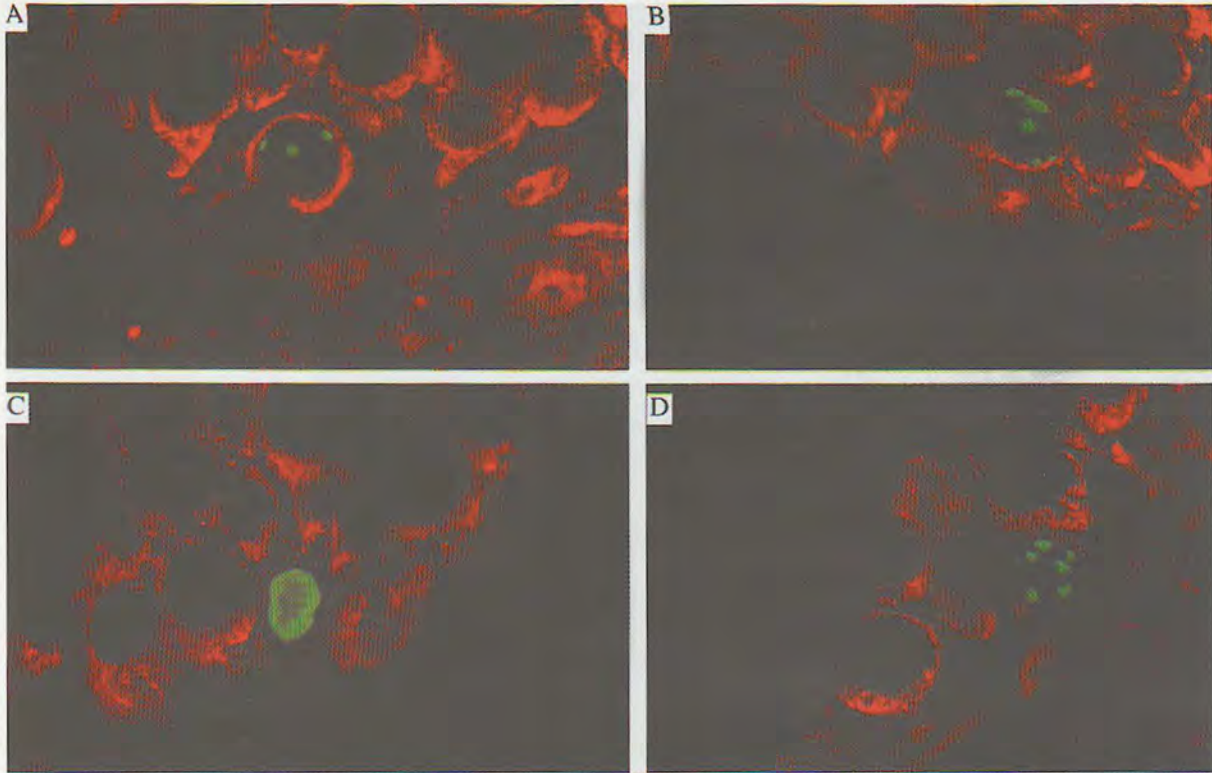
وتموت في الدماغ في كل يوم عشرات ملايين الخلايا، تعوض عنها الخلايا الجذعية الدماغية (انظر الشكل 10.14). [عن (Szyf, M. La Recherche 324, 56 - 62 (1999)).



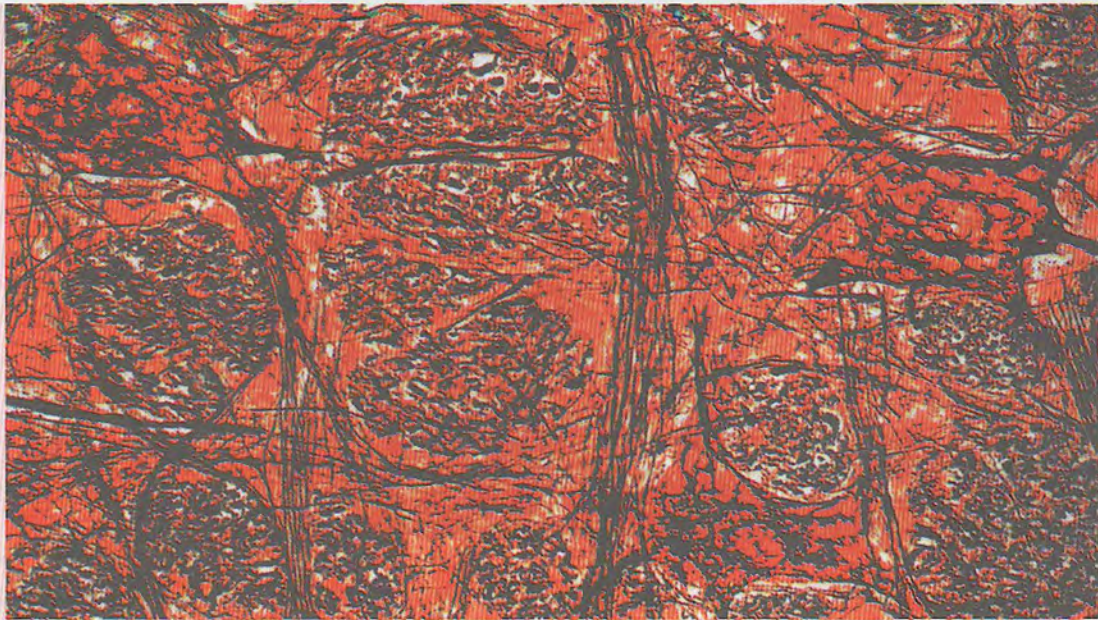
الشكل 10.12. صورة  
بالمجهر الإلكتروني الناقل  
transmission لعصبونات  
منتجة للدوبامين اشتقت  
من الخلايا الجذعية  
للفأر، وُسمت بالبروتين  
المتألق الأخضر green  
fluorescent protein  
(GFP). تظهر النوى  
بالأزرق. يشير اللون  
الأحمر إلى إنزيم  
هدروكسيلاز التيروسين. إن  
هذه العصبونات المفرزة  
للدوبامين هي التي  
تستمر في مرضى داء

باركنسون parkinson. [عن (Mckay, R. Nature 406, 361 - 364 (2000)). انظر، من أجل مقارنة بنية خلايا  
الدماغ في الإنسان السوي ومريض باركنسون، المرجع 4، ص. 395، الشكل 9.28.



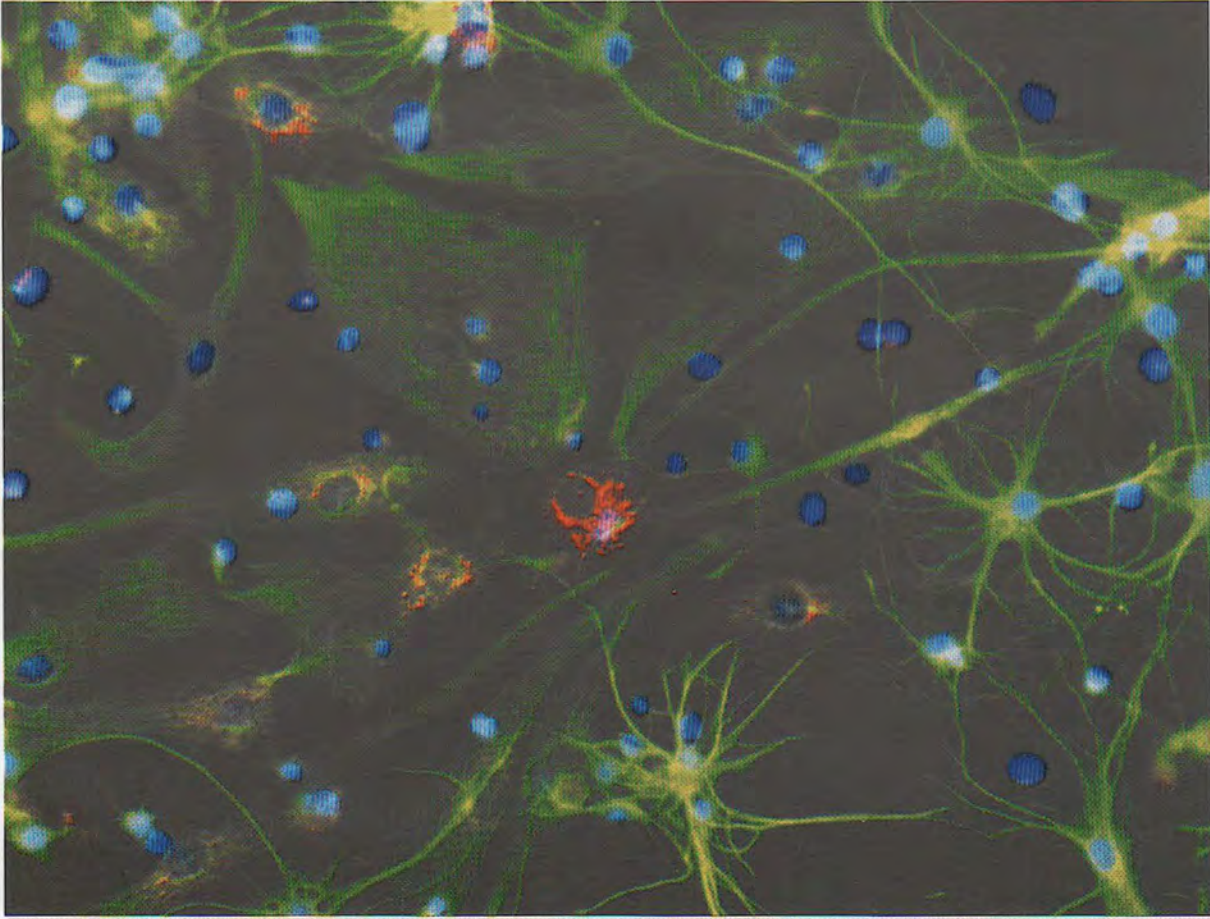


الشكل 13.10. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلايا حُصّين hippocampus دماغ الجرّذ، توضح مراحل تركيب DNA (الأخضر). يمكن استعمال هذه الخلايا الهاجعة غير المتميزة والقادرة على العودة إلى الدورة الخلوية (هاجعة في طور الفضة صفر  $G_0$ - إنما لم تبدأ سيرورة التمايز، ولن تبدأ أبداً طالما أنها هاجعة ولم تعد إلى طور الفضة 1  $G_1$ - كي تشرع بالانقسام)، يمكن استعمالها إذاً كخلايا جذعية في معالجات مختلفة. [Cameron, H. La Recherche 329, 29 - 35 (2000)]



الشكل 14.10. صورة بالمجهر الإلكتروني لمقطع في دماغ الإنسان، ناحية الحُصّين hippocampus ذات ←

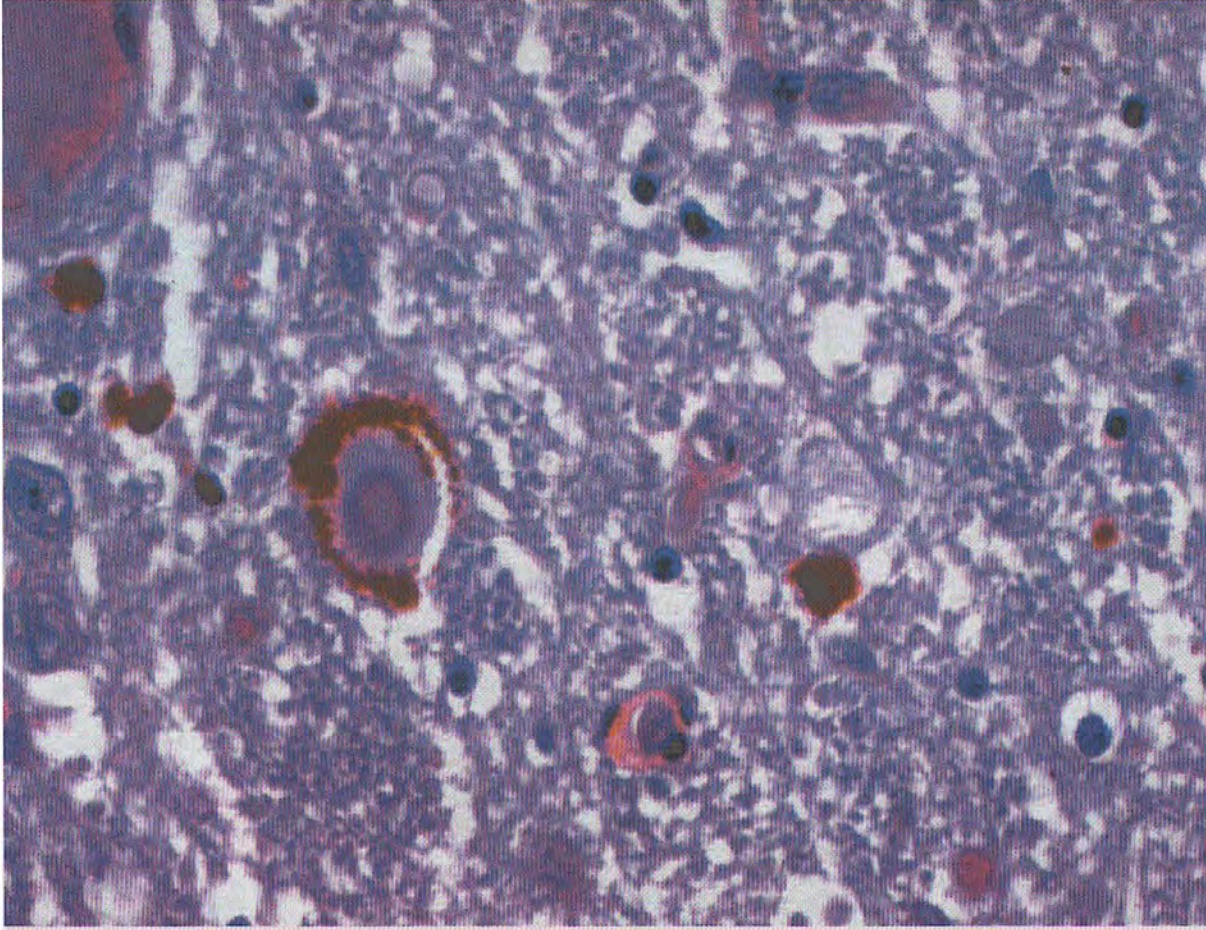




الشكل 15.10. صورة مجهرية لخلايا نجمية astrocytes في الدماغ دُرست بتقنية التآلق المناعي immunofluorescence، وتظهر نوى هذه الخلايا باللون الأزرق. وتُعدُّ الخلايا النجمية نمطاً من أنماط الخلايا الجذعية، تنقسم وتتمايز إلى عصبونات لتعوض عما يستموت. [عن Pfrieger, F. et Steinmetz, C. La Recherche 361, 50 - 54 (2003)].

← العلاقة بالذاكرة، يُري عصبونات متجددة. إن ما بين 500 و 1000 عصبون تنجدد يومياً في هذه الناحية فقط. لقد اتضح ذلك بوسم خلايا الدماغ بالمركب برموديوكسي يوريدين (BrdU)، أحد مضاهئات التيمين الذي يدخل في بنية DNA في أثناء الانقسام الخلوي. ويتألف دماغ الإنسان من أكثر من عشرة آلاف مليار خلية. يستموت منها في اليوم الواحد عشرات الملايين، فتعوضها الخلايا الجذعية الدماغية وذلك كما يحدث في كل عضو من أعضاء الجسم. [عن Erikson, P. S. Nature medicine 11, 1313 (1998)]. انظر الشكل التالي 15.10.





الشكل 16.10. صورة بالمجهر الإلكتروني الناقل transmission لمقطع في المادة السوداء من دماغ مريض بداء باركنسون. لاحظ ندرة العصيونات المفرزة للدوبامين (النوى السوداء). قارن هذا الشكل بالشكل 12.10. كما يمكن الرجوع إلى المرجع 4، الشكل 28.9، ص. 395 لمقارنة أعداد العصيونات في المادة السوداء لدماغ إنسان سوي، ولدماغ إنسان مريض بداء باركنسون. [عن (Note, Biotech News Internal. Vol. 9, no. 1, 1 - 2, P. 11 (2004)].

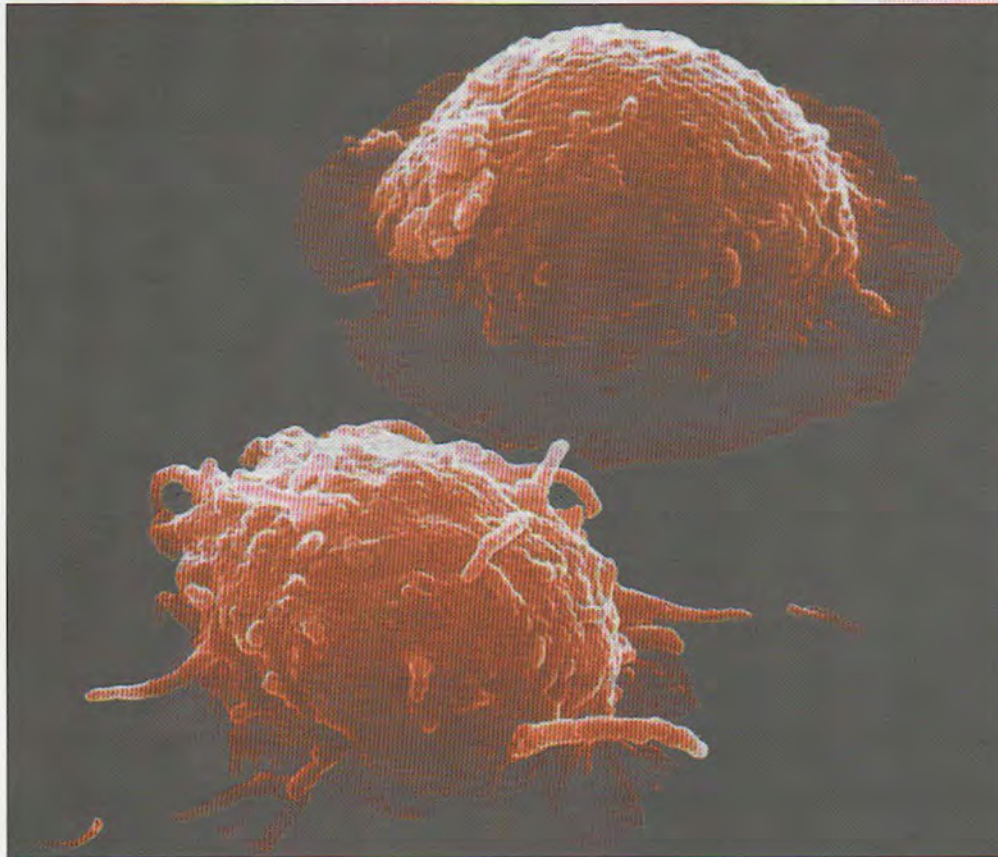
بالإضافة إلى النسيج الشحمي، ونقي العظم الغنيين بالخلايا الجذعية البالغة، فإن دم الحبل السُري، يحوي أيضاً مخزوناً من هذه الخلايا (الشكل 18.10)<sup>172</sup>. وكما سبق أن ذكرنا فإن الحبل السُري، يصل بين المشيمة وبين جسم الأم، ويحوي شرياناً ووريداً، يقومان بإيصال دم الأم، الذي يحمل الغُذَيَات والأكسجين إلى الجنين؛ وبالعكس، دم الجنين المحمل بفضلات الاستقلاب وثنائي أكسيد الكربون إلى دم الأم. وبدهي أن يتم ذلك عبر المشيمة. فدم الحبل السُري غني بالخلايا الجذعية، لأنه يشكل عضواً أقرب من الناحية البنيوية إلى جسم الجنين منه إلى جسم الأم. وكما سبق أن ذكرنا، فإن شركات الخلايا الجذعية في الولايات المتحدة، ترسل باستمرار إلى العائلات الأمريكية نشرات، تحثهم فيها على تجميد خلايا دم الحبل السُري - عند ولادة الطفل - في الآزوت السائل. فقد تدعو الحاجة مستقبلاً إلى استعمال هذه الخلايا الجذعية، لمعالجة إصابات قد يتعرض لها في أثناء حياته.





الشكل 17.10.

مخطط ترسمي افتراضي لخلية عضلية أُزيل تمايزها فتحولت إلى خلية جذعية، يمكن أن يوجه تمايزها إلى نمطين خلويين على الأقل: خلية عظمية وخلية دهنية. إن فهم آلية إزالة التمايز (إعادة البرمجة) يماثل ظاهرياً إعادة برمجة نواة الخلية المتمايزة في الاستنساخ. إلا أن إزالة التمايز (إعادة البرمجة) في وسط صناعي أصعب بكثير من إزالة التمايز (إعادة البرمجة) في السيروبلازما لأسباب بديهية. [عن المرجع الوارد في الشكل 10.1، ص. 39]. إن نجاح سيروية إزالة التمايز (إعادة البرمجة)، إذا ما تمّ فعلاً، سيعني إمكان الحصول على زاد غير محدود من الخلايا الجذعية. ونرى أن فهم آلية إعادة البرمجة تتطلب معرفة الأسباب الجزيئية التي تحكم سيروية التخلق regeneration.



الشكل 18.10.

صورة بالمجهر الإلكتروني التفريسي (الماسح) لخليتين جذعيتين بشريتين من دم الحبل السري.

Note, Biotech]

News Internal.

Vol. 9, no. 5, 9 -

[10, P. 7 (2004).

قارن هذا الشكل

بالشكل 6.10.





## 10. 5. الانقسام والتمايز

سبق أن ذكرنا أن البيضة المُخصبة تحوي مخطط تشكيل الفرد، فهي كلية الإمكان. لم تأت هي أولاً، ولا مخطط تكون الفرد أتى قبلها؛ فهما في متصلة المكان - الزمن متلازمان. تتجزأ البيضة المُخصبة عن طريق التشطر cleavage، ثم الانقسام division، لتنفذ المخطط بدقة متناهية، وتشكل الفرد الذي يتألف من أكثر من 800 نسيج متمايز (متخصص)، وتشتمل هذه النسيج على ما يقرب 140 نمطاً خلويّاً عالي التخصص (التمايز)، تحوي ما يقرب من 250 ألف نوع من البروتين، تنجز وظائف الجسم كلها (من الأحلام إلى التفكير، والإدراك، والإبصار ومستوى سكر الدم، والمشى، وهلمّ جرّاً). فالبروتينات هي حصان البيولوجيا، أو الشغل. هذا مع العلم بأن كل خلية من هذه الأنماط المئة والأربعين ألفاً تحوي في نواة كل منها عدد الجينات نفسه (ما يقرب من 24 ألف جين، أو 23 688 جيناً)، وكذلك واسمات ما بعد الجينات، التي تخصص في معظمها الأفراد، وتسبب في الفروق بين شخص وآخر، وبين الإخوة أنفسهم.

ويحدث، في أثناء هذا الانقسام للبيضة المُخصبة، التخصص (التمايز)، فتنقل الخلايا من خلايا متعددة الإمكان (خلايا الكتلة الخلوية الداخلية، أو الخلايا الجذعية الجنينية ES)، التي توجد في الكيسة الأريمية، إلى خلايا عديدة الإمكان (خلايا الجنين في المراحل التي تلي مرحلة المُعيدة، وعدد كبير من خلايا الحبل السري للوليد، ومن النسيج الشحمي للبالغ، وعدد أقل في كل نسيج من نسيج جسمنا الثمان مئة). إن معظم خلايا جسمنا  $(1 \times 10^{14})$  خلية، هو خلايا أحادية الإمكان، لأن كل نسيج، ينجز وظيفة محددة (تقوم بها أنواع البروتينات التمايزية، التخصصية؛ الكمالية. فتنفذ مخطط إنشاء الفرد، الذي يوجد في البيضة المُخصبة، لا يتم إذاً دفعة واحدة، بل عبر سيرورتين أساسيتين، هما الانقسام والتمايز. كما يتم إنجاز تنفيذ هذا المخطط عبر مراحل: فالبيضة المُخصبة تشطر إلى نوعين من الخلايا (مرحلة الكيسة الأريمية؛ خمسة أيام في إثر الإخصاب). ثم يتحول نوعا الخلايا إلى ثلاثة أنواع، تشكل ثلاث طبقات متحدة المركز (مرحلة المُعيدة؛ 14 إلى 16 يوماً في إثر الإخصاب، يرجع إلى الشكلين 18.9، و3.10). ويتشكل من المُعيدة الأديم الظاهر ectoderm، الذي يُعطي ظهارة الجلد، والجملة العصبية، والقسم الحسي من أعضاء الحواس، وهلمّ جرّاً. والأديم الباطن endoderm، الذي يُعطي القناة الهضمية والغدد الملحقة بها والرئتين، وهلمّ جرّاً. والأديم المتوسط mesoderm، الذي يُعطي كل ما تبقى (العضلات والعظام والدم وجهاز الدوران) (انظر كتب علم الجنين الجامعية للمؤلف، والمرجعين 147 و 148).

فالأرومات الثلاث آنفة الذكر، تتجزأ، في إثر الهجرة الخلوية (أو الحركات المؤدية للتشكل morphogenetic movements) إلى بداءات أولية، فثانوية، فثالثية، حتى يتشكل العضو المعني. ورافق هذا التجزؤ مع تباطؤ في الانقسام، وزيادة في التمايز (تزايد كمية البروتين التمايزي أو الكمالي أو التخصصي، الذي يركبه كل نمط خلوي). لذا، فالعلاقة وثيقة جداً بين هاتين السيرورتين (الانقسام





(والتمايز). ففي بداية مرحلة الانقسام تكون الخلايا جذعية متعددة الإمكان غير وظيفية (لأنها لم تتركب بروتيناً وظيفياً). وفي أواسط مرحلة الانقسام تتحول إلى خلايا جذعية عديدة الإمكان. وعند نهاية مرحلة الانقسام، وبداية التمايز، تصبح الخلايا أحادية الإمكان. وتجدر الإشارة إلى ناحيتين مهمتين: الأولى، إن المراحل الجنينية، التي اتفق على تسميتها بأسماء محددة (الكيسة الأريمية والمُعيدة والعُصبية - تشكل الأنبوب العصبي، بما في ذلك الدماغ - ومراحل البداآت الأولية والثانوية والثالثة، هي مراحل متداخلة في متصلة المكان - الزمن، أخذ بعضها برقاب بعض، فلا تنتهي المرحلة الواحدة إلا وتكون المرحلة التالية قد بدأت. كما أن كل مرحلة تحدث كنتيجة منطقية للمرحلة التي سبقتها، وتوطئة منطقية أيضاً للمرحلة التي ستليها). فتنفيذ مخطط تشكيل الفرد، الذي يوجد في البيضة، يحكمه منطق صارم، لا يفوقه في ضبط الجودة أي منطق في أي جملة أخرى. وإلا لم تكن لتأتي أفراد النوع البشري كافة متشابهة ومتماثلة، كل هذا التشابه وهذا التماثل، ما عدا فروقاً فردية، تميز الفرد عن الآخر، كنا قد عرضنا لها سابقاً، وسنأتي على ذكرها في ما بعد.

أما الناحية الثانية المهمة، فتتعلق بالتعبير الجيني التفاضلي differential gene expression. فمع أن كل خلية من خلايا جسمنا، وعددها  $10 \times 10^{14}$  خلية؛ تحوي الجينوم كاملاً، فإن نوعين من الجينات يعبر عنها في كل خلية من الخلايا. هذا بالإضافة إلى واسمات ما بعد الجينات المعنية، التي تعمل في المراحل المتأخرة نسبياً من التشكل الجنيني، والتي تميز الأفراد عن بعضهم البعض. فالنوع الأول من الجينات، يعمل في كل خلية من الخلايا، ويركب البروتينات الأساسية، التي يبقياها حية أو عيوشة، ولا علاقة لهذه الجينات أو البروتينات بوظيفة الخلية. إذ يمكن للخلية أن تبقى حية دون أن تقوم بوظيفة ما. وهذه هي حال الخلايا الجذعية البالغة، التي تتمتع، عندما تصلها إشارات كيميائية معينة، بالمقدرة على الانقسام، لتعطي نوعين من الخلايا: خلايا كبيرة الحجم، جذعية مثيلة، وخلايا صغيرة الحجم، تتمايز إلى النمط الخلوي المستموت أو المتأذي، لتعوض عنه. ويمكن القول تجاوزاً إن الخلايا السرطانية التي لا تتركب بروتيناً معيناً هي خلايا حية بدون وظيفة. أمّا النوع الثاني من الجينات، فتختلف في نوعها من نمط خلوي لآخر، وعددها عادة قليل، يبلغ العدد الأساسي فيها قرابة ستة جينات. تنشط كل مجموعة منها في نمط خلوي معين، لتركب بروتيناً يمنح الخلية وظيفتها وشكلها وخصائصها الكيميائية الحيوية والفيزيائية، ولا علاقة لهذا البروتين بحياة الخلية. وهذا هو البروتين الكمالي (لأنه غير أساسي لحياة الخلية)، أو التمايزي، أو الوظيفي. فالمجموعة الجينية المسؤولة عن وظيفة الخلية العصبية غير تلك المسؤولة عن وظيفة الخلية العضلية، أو الخلية اللمفية، أو العظمية، وهلمّ جرّاً. وينظم عمل النوعين من الجينات أنواع معينة من RNA غير المُرمّز للبروتينات؛ قصير التسلسل، ينتسخ من جينات خاصة به، أو يتشكل من إنترونات RNA الرسيل. هذا، بالإضافة إلى التنظيم الذي تمارسه أنواع معينة من البروتينات، يأتي في مقدمتها عوامل الانتساخ التي يزيد عددها على 250 بروتيناً (انظر من أجل دراسة مفصلة تقريباً للتعبير الجيني التفاضلي المرجع عوامل 4، ص. 268 - 277). فالخلايا الجذعية هي إذاً خلايا غير متميزة، فهي غير وظيفية.





## 10. 5. 1. الانقسام الخلوي

كما سبق أن ذكرنا، تتشطر البيضة المُخصبة إلى خلايا الكيسة الأريمية، ثم تنقسم خلايا الكتلة الخلوية الداخلية (الخلايا الجذعية الجنينية)، والخلايا المتحدرة عنها ما يقرب من 45 مرة؛ أي  $2^{45}$ ؛ لتعطي  $1 \times 10^{14}$  (مئة ألف مليار) خلية، تشكل جسم الفرد. ولا تنقسم الخلية إلا إذا توافر عدد من البروتينات، معظمها إنزيمي، تأتي في مقدمتها إنزيمات كيناز kinases منوطة ببروتين آخر، هو السيكلين cyclin (ويرمز لهما بالرمز CdK ؛ cyclin dependent kinases). ولكي تنقسم الخلية، يجب أن تمر في أربعة أطوار، تكون قصيرة في بداية تشكل الجنين، وتزداد مدد أطوارها مع تقدم الجنين في مراحل تناميته. وتعرف هذه الأطوار - باتجاه عقارب الساعة - بالفضوة  $G_1$  (من gap)، حيث تتأهب الخلية لمضاعفة مكوناتها. وتكون مدة هذا الطور أحياناً أطول الأطوار كافة. ثم تدخل الخلية في الطور S (من تركيب synthesis؛ أي تركيب DNA)، حيث تضاعف النواة كمية DNA (الكروماتين) من 2C إلى 4C. إن مدة هذا الطور تفوق مدة الطورين الآخرين

المتبقين، وأحياناً الأطوار الثلاثة كافة. تركب

النواة في النصف الأول من هذا الطور ما

يعرف بالكروماتين الحقيقي

euchromatine، وتركّب في نصفه الثاني

الكروماتين الغيري heterochromatine

(المتكثف). ثم تمر الخلية، إذا لم

تكن هنالك إصابة ما في DNA، إلى

الفضوة  $G_2$ ، حيث تتأهب للدخول

في الطور الأخير، طور الانقسام M

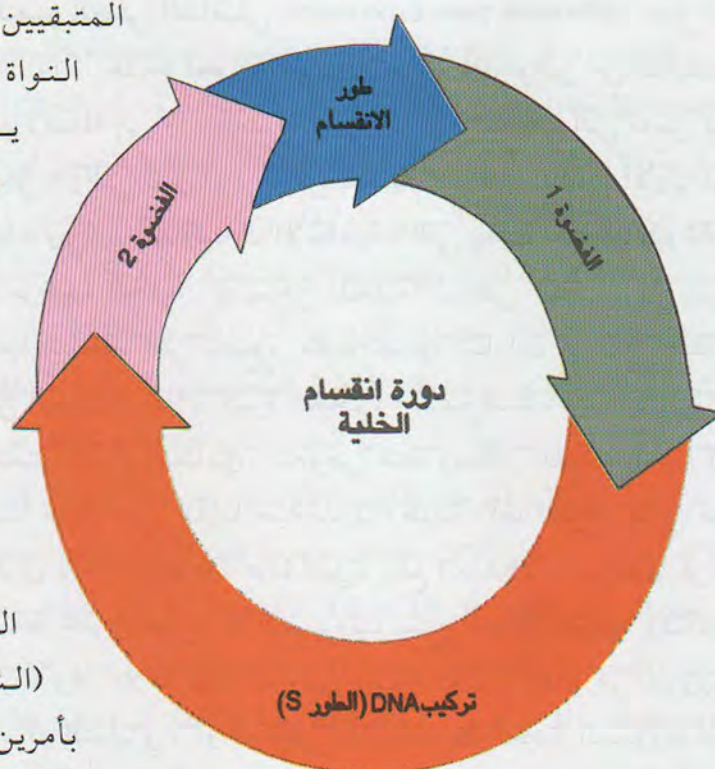
(من mitosis). وتكون مدة الفضوة  $G_2$

قصيرة نسبياً، إلا أنها أطول من مدة

الطور M، الذي هو أقصر الأطوار الأربعة

(الشكل 19.10).<sup>4</sup> ويتميز الطور  $G_1$

بأمرين أساسيين: تقرير إذا ما كانت ستلتزم



الشكل 19.10. مخطط ترسمي لدورة انقسام الخلية. لاحظ أن الطور S هو أطول هذه الأطوار، وإن طور

الانقسام (M) هو أقصرها. تتأهب الخلية في طور الفضوة 2 ( $G_2$ ) للانقسام، فتضاعف مكوناتها كلها (وكانت قد

ضاعفت كمية الكروماتين في الطور S) كي تتلقى الخليتان الابنتان كميات متساوية من المكونات الخلوية. أما في

طور الفضوة 1 ( $G_1$ )، فإن الخلية تركب البروتينات الضرورية للخليتين الابنتين. وتبسيطاً للواقع، نقول إن الطور M

هو مرحلة الانقسام الفيزيائي إلى وحدتين خلويتين متساويتين "تماماً". والطور S هو مرحلة تضاعف الكروماتين،

والطور  $G_2$  هو مرحلة التضاعف التأهبي للانفصال الفيزيائي الذي سيعقب فوراً، والطور  $G_1$  هو مرحلة النمو.





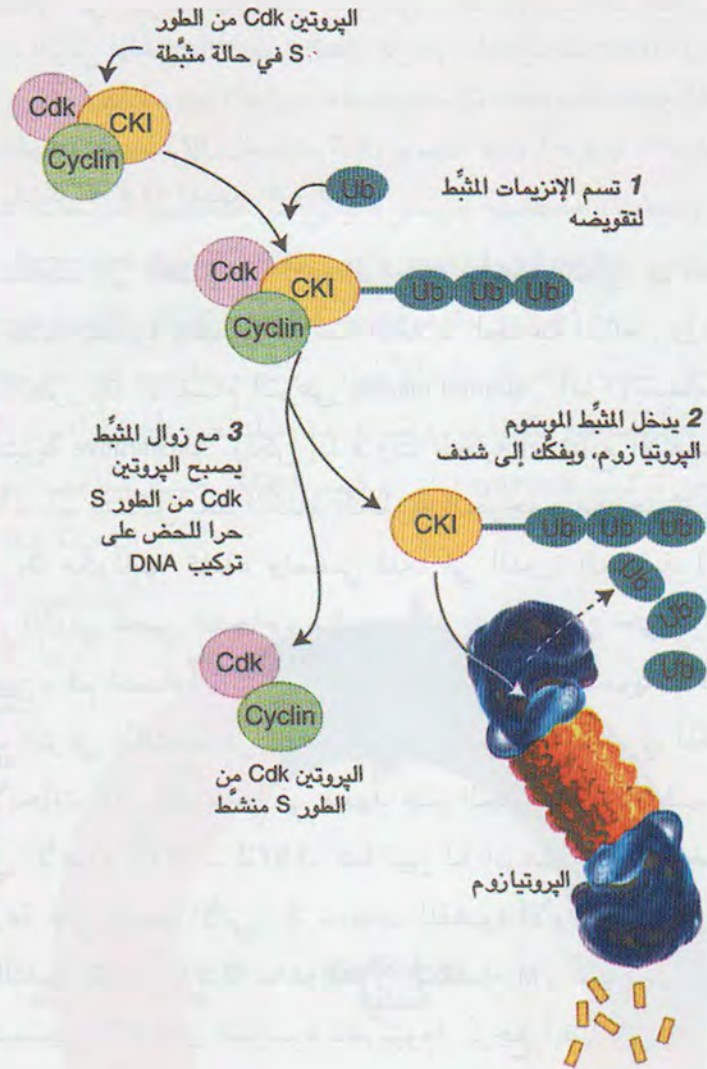
← وفي الانقسام الأخير الذي يسبق تمايز الخلية (أي بداية تركيب البروتين التمايزي)، ويُعرف هذا الانقسام مدرسياً (كلاسيكياً) بالانقسام النوعي *quantal mitosis*، في حين تُعرف الانقسامات التي تسبقه بالانقسامات التكاثرية *proliferative mitosis*، في نهاية هذا الانقسام النوعي الأخير إذاً تنسحب الخلية إلى طور الفضة صفر ( $G_0$ )، وتبدأ التمايز الوظيفي، وبعضها يهجع جانباً - دون أن يبدأ سيرورة التمايز. وهذه هي الخلايا الجذعية البالغة. [عن Goldberg, A. L. et al، "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 17، العددان 6/7، يونيو / يولية (حزيران / تموز)، ص. 40 - 45 (2000)]. قارن هذا الشكل بالشكل 14.4، القسمان A و B.

الخلية بدخول دورة جديدة، أو أنها ستسحب إلى الفضة  $G_0$  (دور الراحة)، لتأخذ بالتمايز. إن معظم خلايا جسمنا هي في طور  $G_0$  (أي خلايا متميزة وظيفية) ما عدا الخلايا الجذعية البالغة. ويطلق على آخر انقسام، تدخل بعده الخلية طور  $G_0$  الانقسام النوعي *quantal mitosis*. أمّا الانقسامات التي تسبقه، فتعرف بالانقسامات التكاثرية *proliferative*. ولكن إذا قررت الخلية أن تتابع الانقسام؛ أي أنه لم يحن بعد وقت التمايز، لأنه لم تتشكل بعد الكتلة الخلوية الحرجة - من حيث عدد الخلايا - فتضاعف الخلية في طور  $G_1$  مكوناتها كافة، وتمضي قدماً في الدورة الخلوية. [لقد وجدنا أن خلية الأرومة الحمراء للجيل الأولي لجنين الدجاج، تنقسم، منذ بدء الحضان حتى مرحلة التلم البدائي النهائي انقسامين تكثيريين، ثم انقساماً ثالثاً نوعياً في مرحلة الجزر الدموية، حيث يمكن مباشرة بعد هذا الانقسام الثالث النوعي الكشف عن الهيموغلوبين، البروتين التمايزي للكرية الحمراء<sup>173, 179</sup>، وذلك من خلال الأبحاث التي أجريناها في معهد علم الجنين بكلية الطب في جامعة لوي باستور في ستراسبورغ، في الأعوام 1970 - 1972. كما تبين لنا أن مدة الدورة الخلوية في هذه المرحلة هي 9 ساعات، موزعة على النحو الآتي: 3 ساعات للفضة الأولى  $G_1$ ، و 3.5 لطور التركيب S، وساعتان للفضة الثانية  $G_2$ ، و 0.57 ساعة لطور الانقسام M. لقد قسنا أزمدة أطوار الدورة الخلوية بتقنية الوسم بالثيميدين -  $H^3$  (أي الموسوم بالثريثيوم). يُرجع أيضاً إلى المرجع 180، ص. 201 - 204 بالعربية).

وكما سبق أن ذكرنا، فإن انقسام الخلية يُضبط ضبطاً صارماً (من حيث الشروع به في لحظة محددة تماماً، ثم توقفه القسري بعد عدد من الانقسامات؛ أي أنه مبرمج بدقة، كي لا تتحول الخلية إلى خلية سرطانية ذات انقسامات غير مسيطر عليها). فيتم، بناء على ذلك، تفعيل إنزيمات معينة، وتثبيط إنزيمات أخرى، أو حتى تقويضها. وكما يبين الشكل 20.10، يُزال التثبيط عن مجموعة البروتينات CKI و CdK والسيكلين، بوسم البروتين CK1 لتقويضه، فيتم عندئذ تفعيل الكينازات (K) المنوطة (d) بالسيكلين (C). ويحدث ذلك في نهاية الفضة الأولى ( $G_1$ ). فتتلقى الخلية الإشارة الكيميائية، التي تسمح لها بالدخول بطور تركيب DNA، أو الطور S. أمّا البروتين CKI (مثبط الكينازات المنوطة بالسيكلين *cycline dependent kinases inhibitor*) فيقوض بوساطة آلية تبدأ بوسمه للموت ببروتين اليوبيكويتين، ثم يسلم إلى إنزيم أول E1، ثم ثانٍ E2، ثم ثالث E3، الذي يدخله إلى الغرفة



الشكل 10.20. مخطط ترسمي لدور البروتيازوم في حلمة البروتين المثبط للانقسام CKI. يرمز Cdk إلى إنزيمات الكيناز المنوطة بالسيكلين (الإنزيمات التي تربط زمرة الفسفات  $PO_4$  - بشمالات الحموض الأمينية، وبخاصة ما يحوي منها جذر الهيدروكسيل OH- كالسيرين مثلاً، فترفع الطاقة الحرة لجلمة التفاعل، وتخفف طاقة تنشيط التفاعل؛ أي تقلل من أنتروبية الجلمة). والسيكلين cyclin هو بروتين ضروري لانقسام الخلية، فيصبح Cdk اختصاراً للتعبير cyclin dependent kinases. ويرمز CKI (cyclin dependant kinases inhibitor) إلى البروتين مثبط الكينازات المنوطة بالسيكلين [عن المرجع الوارد في الشكل السابق 10.19]. قارن هذا الشكل بالشكل 14.4، القسمان A و B.



المشؤومة، أو "المخلعة" (\*) أو البروتيازوم proteasome، حيث يقوض تدريجياً إلى الحموض الأمينية التي يتألف منها (الشكل 10.21). وتجدر الإشارة إلى أن البروتيازوم هو جزء أساسي من نظام ضبط الجودة في الخلية، يتولى تقويض البروتينات التي يتوجب التخلص منها، سواء المثبّطة لسيرورة ما، أو المنشئية على نفسها في الأبعاد الثلاثة انثناء خاطئاً، أو البروتينات الهَرمة، التي استهلكت من حيث الوظيفة والعمر، أو البروتينات الطافرة التراكمية، وهلمّ جرّاً. إن البروتيازوم يضمن، مع بني أخرى لضبط الجودة (كالحمض siRNA الذي يقوض رُسل الجينات الشاذة)، أن يكون العيب في الخلية معدوماً؛ أي صفراً zero defect.

\* المخلعة: طاولة كان يمدد عليها المحكوم عليه بالموت، حيث كان يقطع جسمه وهو حي، بسكاكين حادة، إرباً إرباً.





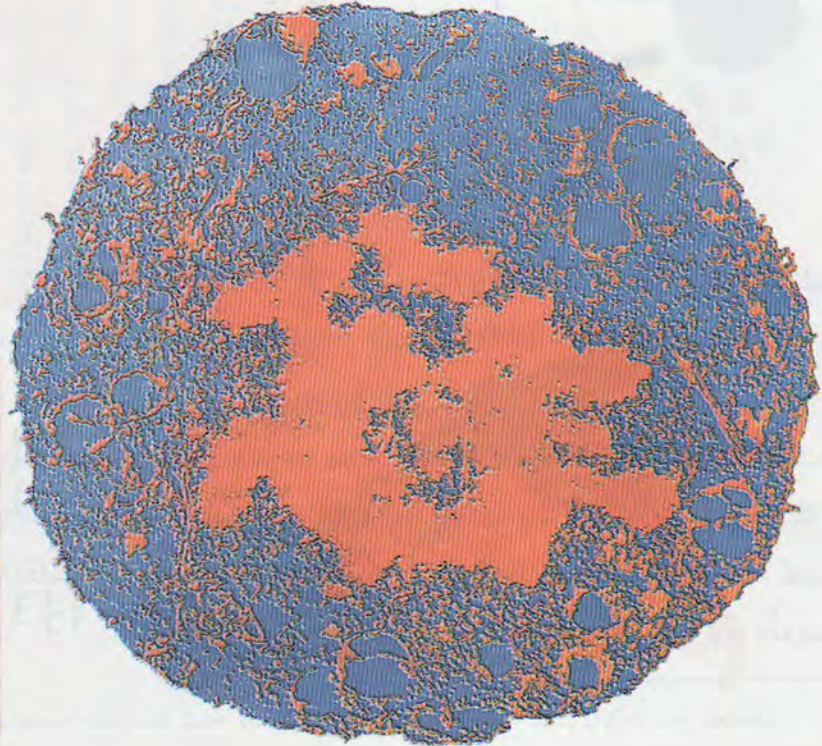
الشكل 10. 21. مخطط ترسمي لآلية تقويض البروتينات الهرمة أو الطاقة ذات الإنسان المخاطي، أو الشُطّة التي يجب التخلص منها بغية التفعيل (كما هي الحال في البروتين CKI، يُرجع إلى الشكل السابق 10. 20). ويتم هذا التقويض بواسطة بنية اكتشفت في أواسط الشمانينات، وتُعرف بالبروتيازوم proteasome، الذي يُعدُّ كبروتينات الكرب stress proteins (بروتينات الصدمة الحرارية heat - shock proteins، انظر الفصل الحادي عشر، وكذلك المرجع 4، ص. 311 - 315)، وكالجين p53 (يُرجع إلى الفقرة 4. 7) وما يماثلها من الجينات كابنة الأورام، وكجين إنزيم التيلوميراز (يُرجع إلى الفقرة 4. 9)، وكالحمض siRNA. يُعدُّ البروتيازوم إذاً جزءاً من جملة ضبط الجودة في الخلية. وتبلغ الكتلة الجزيئية النسبية (Mr) relative molecular mass للبروتيازوم قرابة مليوني دالتون (2 000 كيلو دالتون)، وله شكل النفق، تُدخل فيه البروتينات التي يجب التخلص منها بعد أن توسم (تربط) ببروتين كلي الوجود (يوجد في الخلايا كافة)، ذي كتلة جزيئية نسبية منخفضة (ما يقرب من 15 كيلو دالتون)، هو اليوبيكوتين ubiquitin. يُفَعِّل هذا الارتباط البروتين الذي يتوجب التخلص منه (المحكوم عليه بالإعدام)، فيُسلم إلى سلسلة من الإنزيمات، هي: E1 و E2 و E3 (من enzyme، إنزيم) تسليماً ميكانيكياً (كما تربط القطع المعدنية بعضها ببعض بتطابق سطوح البداية مع سطوح النهاية). يُدخل عندئذ الإنزيم E3 البروتين الموسوم للإعدام بسبب اليوبيكوتين المرتبط به، بعد أن يبسطه E3 - يمدده - كما كان يمدد المحكوم عليه بالإعدام على سطح طاولة المِخْلَعة، يدخله إذاً إلى البروتيازوم (الغرفة المشؤومة أو غرفة الإعدام) الذي يحوي إنزيمات حلمهة البروتين (سكاكين التقطيع)، تقطعه إلى شذف صغيرة، ثم إلى حموض أمينية إفرادية، يُعاد استعمالها (أي تُعاد دورتها). فالبروتيازوم يعمل إذاً كغرفة المِخْلَعة (الغرفة المشؤومة) التي كانت تستعمل في القرون الوسطى، وتوجد فيها منصة، يمدد عليها المحكوم عليه بالإعدام، فتتولى عندئذ سكاكين - أعدت خصيصاً لهذا الغرض - لتقطع جسده إلى قطع. (عن المرجع الوارد في الشكل 10. 19). قارن هذا الشكل بالشكل 9. 4 القسمان A و B.





وهناك بروتين آخر في نظام ضبط الجودة، أشرنا له غير مرة، هو البروتين P53، والبروتينات الأخرى المماثلة. ولقد أطلق على البروتين P53 (كما ذكرنا غير مرة) اسم حارس الجينوم، لأنه يراقب إصابات DNA، فلا يسمح للخلية بالدخول بالطور S (طور تركيب DNA) إذا كانت هنالك أذية ما في الكروماتين. فإذا كان الأمر كذلك، يستدعي البروتين P53 إنزيمات تصلح DNA كي تقوم بعملها. فعندما تنهي عملية التصليح - إذا كانت الإصابة غير كبيرة - يرفع عندئذ البروتين P53 الحظر عن الخلية، فتدخل طور تركيب DNA (الطور S). أمّا إذا كانت الأذية كبيرة، أكبر من مقدرة إنزيمات التصليح على القيام بهذا التصليح، فإن البروتين P53 يطلب استموات الخلية عن طريق مستقبلات الموت، وإغراق الخلية بإيونات الكلسيوم، وتفعيل شلال إنزيمات الكاسباز (يرجع إلى الفقرتين 6.4 و 7.4). لأنه لو سُمح للخلية بالانقسام، وفيها DNA معطوباً فقد تتحول إلى خلية سرطانية، تقتل الجسم، فتقضي على الجينوم بكامله الخاص بهذا الفرد. ومن هنا أتى تعبير حارس الجينوم the guardian of the genome.

إذا تصورنا أن خلية ما أنهت طور الانقسام (M)، وأعطت خليتين ابنتين، فإن على إحدى هاتين الخليتين الابنتين، أو كليهما، أن تذهب في إحدى طريقتين: فإما أن تغادر الدورة الخلوية، وتدخل الطور الوظيفي - في ما يتعلق بالخلية النسجية - أو طور الهجوع في ما يتعلق بالخلية الجذعية البالغة. ويُعرف كلا الطورين بالطور  $G_0$ . أمّا إذا كانت بداية العضو لم تحقق الحجم الحرج في ما يتعلق بعدد الخلايا، فالخلية تستمر في طور الفضة الأولى ( $G_1$ )، وتضاعف عندئذ الجزيئات والبنى كلها (ما عدا DNA)، التي ستتوزع مستقبلاً على الخليتين الابنتين. إن خروج



الشكل 10.22. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية في نهاية الطور الأول prophase، وبداية الطور التالي metaphase من الطور الانقسامي M للدورة الخلوية. لاحظ زوال غشاء النواة. [عن Ditrillaux, B. La Recherche (1998) 308, 68-77].

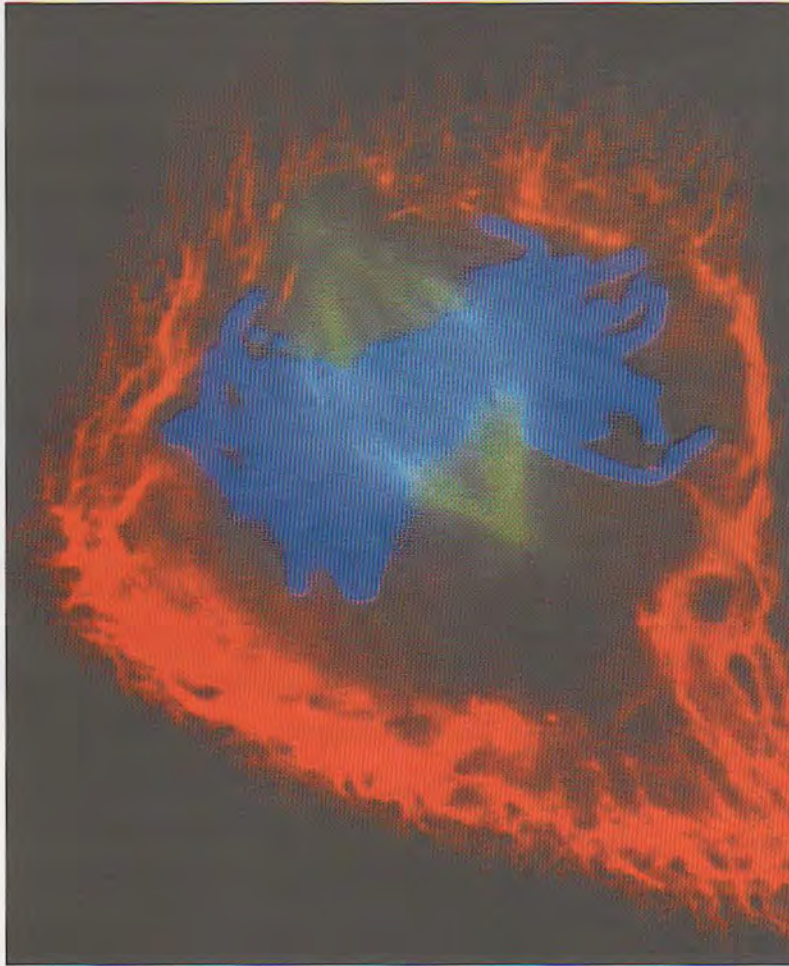




الخلية من الدورة، أو استمرارها فيها، يتم بسبب تلقي إشارات كيميائية (معظمها تفاعل ربيطة - مستقبل). وكما سبق أن ذكرنا، يتم في طور التركيب (S) مضاعفة كمية الكروماتين (DNA) والهستونات الخمسة). وتناهب الخلية في الفضة الثانية ( $G_2$ ) إلى دخول طور الانقسام (M)، الذي هو أقصر الأطوار الأربعة.

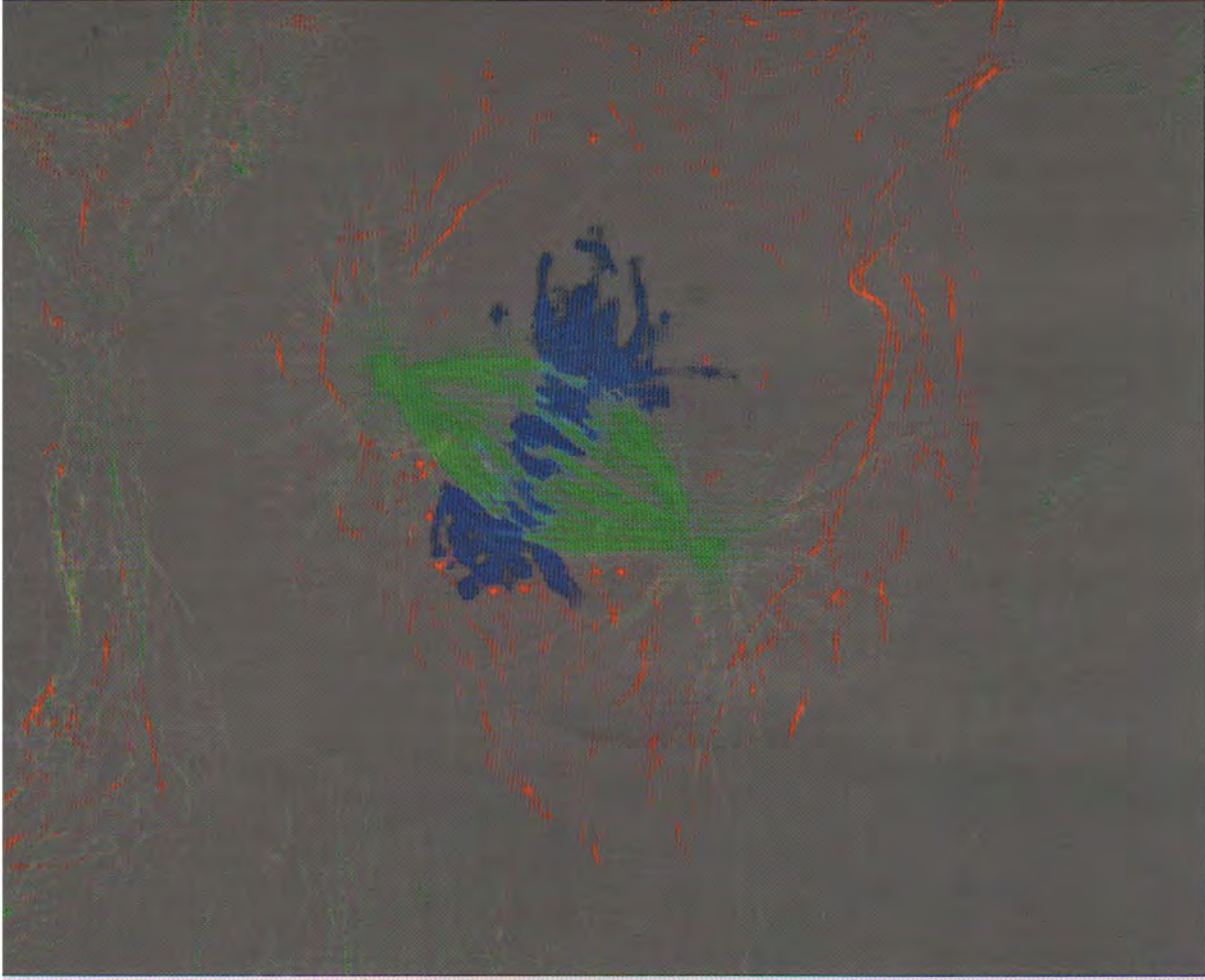
ويتألف طور الانقسام (M) نفسه من أربعة أطوار متلاحقة، تتداخل فيها نهاية الطور الواحد مع بداية الطور الذي يلي، وتصبح الخلية الأم، في نهايتها، خليتين ابنتين. ويُعرف الطور البدئي بالطور الأول prophase. ينحل في هذا الطور غشاء النواة، وتختلط العصارة النووية بالبلزما الخلوية. ويبدأ كروماتين كل صبغي بالتقاصر نتيجة التكثف (الشكل 10.22)<sup>4</sup>. ويتقاصر كل صبغي متكتفاً قرابة 25 مرة. تدخل الخلية بعد ذلك الطور التالي metaphase، حيث يتشكل مغزل الانقسام من مركزي الخلية، اللذين يهاجران إلى نقطتين متقابلتين من جسم الخلية، ويشكلان عندئذ الجسمين الكوكبيين astrosomes، اللذين يشعان ألياف المغزل. وتتوضع الصبغيات في وسط المغزل، في ما يُعرف بصفيحة الاستوائية equatorial plate، حيث يصطف كل صبغي من الأم - وقد أصبح على شكل

صُبيغين، نتيجة المرور بطور التركيب (S) - مقابل قرينه أو مثليه من الأب (الذي أصبح هو الآخر على شكل صُبيغين) (الشكل 10.23)<sup>4</sup>. في إثر ذلك مباشرة، تبدأ ألياف المغزل بالتناول، وتأخذ الصبغيات



الشكل 10.23. القسم A. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية من رئة السلمندر (أحد أجناس الضفادع المذنب) في الطور التالي من الانقسام الفتيلي (الطور M). تبدو الصبغيات - تتوضع على الصفيحة الاستوائية لأنابيب المغزل - باللون الأزرق، وأنابيب المغزل باللون الأخضر، ولييغات الكيراتين البروتينية باللون الأحمر. [عن Nurse, P. Cell Note, La 100, 71 (2000), 100, 71 (2000). Recherche]



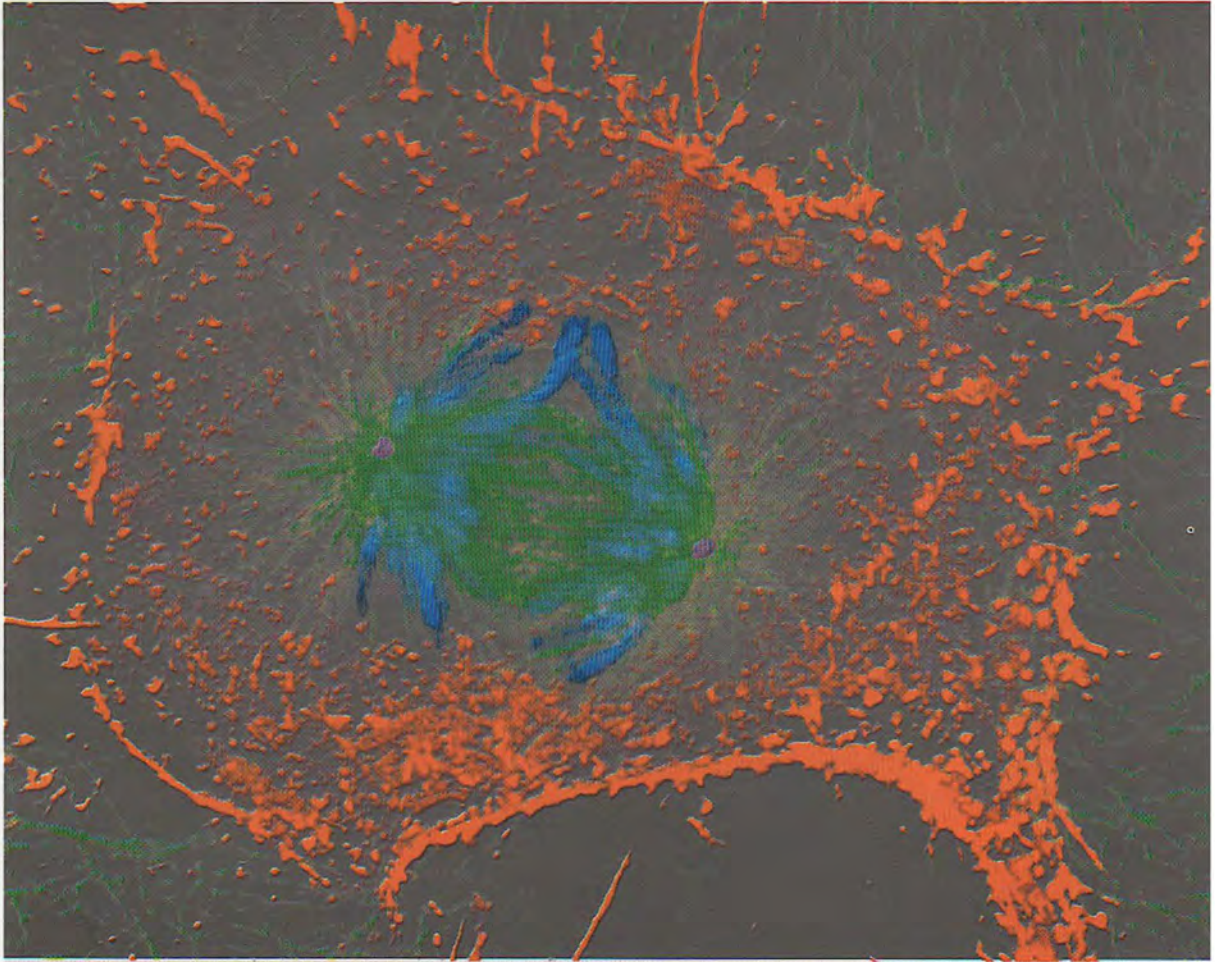


الشكل 23.10. القسم B. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرّسي (الماسح) لخلية من أحد الثدييات في أواسط الطور التالي. تظهر الصبغيات باللون الأزرق متوضعة على الصفيحة الاستوائية للمغزل (اللون الأخضر) الذي تشكلت أنيبياته من الجسمين الكوكبيين (قطبا المغزل). ويصطف على الصفيحة الاستوائية كل صبغي من الأم (ويكون على شكل صبيغين، أو صبغي مضاعف) متقابلاً مع مثيله من الأب، لتهاجر في الطور اللاحق (طور الصعود) مجموعة ضعفانية (أي 46 صبغياً في الإنسان) باتجاه كل قطب من قطبي المغزل (هذه هي أهم خاصية من خصائص الحياة المتمثلة بتنسخ DNA وتضاعف الصبغيات والانقسام الخلوي). [عن المرجع 3، ص. 223].

بالهجرة، كلٌّ باتجاه أحد القطبين المجاورين، بعد أن أصبح كل صبغي صبغياً كاملاً ومستقلاً. وهذا هو طور الصعود anaphase (الشكلان 24.10 و 25.10<sup>181</sup>). ومع نهاية هذا الطور، تدخل الخلية الطور الانتهائي telophase، حيث يعود غشاء النواة إلى التشكل، وتتشكل، عمودية تماماً على المكان الذي كانت تحتله الصفيحة الاستوائية، صفيحة مضاعفة من الغشاء البلزمي، تشطر الخلية الأم المنقسمة إلى خليتين ابنتين مثيلتين. هذا، ويمثل الشكل 26.10<sup>140</sup> نهاية طور الصعود، إذ تقترب كل مجموعة صبغية (الأجسام الزرق) من الجسم الكوكبي الخاص بها، لتشكل في الطور الانتهائي نواة الخلية الابنة. ويُرى هذا الشكل أيضاً تطاول ألياف المغزل (البنّي الأحمر)، التي ترتحل عليها



الصبغيات؛ كل مجموعة باتجاه الجسم الكوكبي الخاص بها. كما يظهر هذا الشكل نمو الغشاء البلزمي (الأجسام الخضراء)، التي تتشكل الصفيحة المزدوجة، التي ستفصل الخلية المضاعفة إلى خليتين. هذا ويمكن لعقاقير معينة (كالسيتوشالازين cytochalzine-B) أن تمنع تشكل هذه الصفيحة، أو شق الانقسام، فلا يحدث الانشطار السيتوبلازمي cytokinesis، دون أن تمنع حدوث الانقسام النووي karyokinesis، فتتشكل عندئذ خلية ضخمة ذات نواتين. كما يمكن لعقار الكولشيسين colchicine أن يمنع تشكل ألياف المغزل، فلا يحدث الانقسام النووي، وتشكل نواة ضخمة تحوي صيغة صبغية رباعية عوضاً عن ضعفانية.

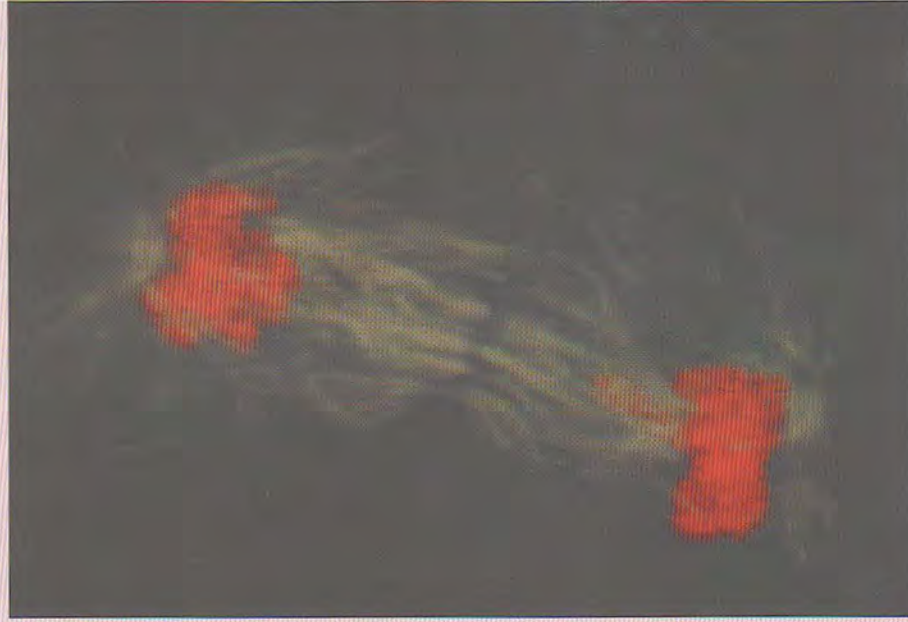


الشكل 24.10. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلية في أواسط طور الصعود anaphase من الانقسام الفتيلي للطور M من الدورة الخلوية. لاحظ الصبغيات (الأزرق) التي كادت تصل الجسم الكوكبي (قطب المغزل). وتبدو أنابيب المغزل المتطاولة بالأخضر، ومركز الجسم الكوكبي بالأحمر. [عن Rechenmann, F. et al. (2005) 383, 30 - 37. de Jong. H. La Recherche]. قارن هذا الشكل بالشكل التالي 25.10.



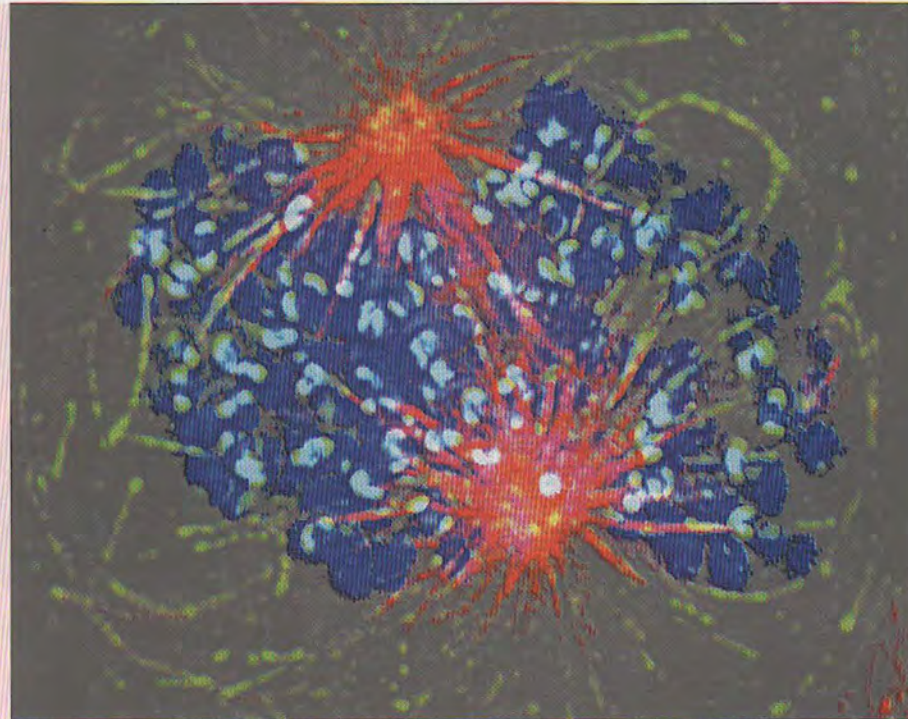


الشكل 10.25. صورة  
بالمجهر الإلكتروني  
التفرسي (الماسح) لخلية  
في نهاية طور الصعود من  
الانقسام الفتيلي للطور M  
من الدورة الخلوية. لاحظ  
تقاصر أنيبيبات المغزل  
(الأصفر الباهت)، التي  
كانت قد سحبت - نتيجة  
تطاولها في بداية طور  
الصعود - الصبغيات  
البنات (الأحمر) إلى قطبي  
الخلية (المغزل). لاحظ



أيضاً - خلافاً لما في الشكل السابق 10.24 - تلون مريكز الجسم الكروموسومي بلون لا يختلف عن اللون الذي تلونت به أنيبيبات المغزل. [عن (Valette, A. et Ducommun, B. La Recherche 310, 32 - 36 (1998)).

الشكل 10.26. صورة  
بالمجهر الإلكتروني  
التفرسي (الماسح) لخلية  
في الزرع من إنسان بالغ  
في بداية الطور الانتهائي  
حيث تحاول مجموعتنا  
الصبغيات المشتتة  
(الأزرق) التجمع في قطبي  
المغزل (الأحمر). لقد تم  
تحضير هذا المحضر  
الخلوي من أجل دراسة  
فعل الجين سيست Xist  
بالدرجة الأولى (يرجع إلى  
الفقرة 2.1.8، والشكل  
12.8، القسمان B و C)،

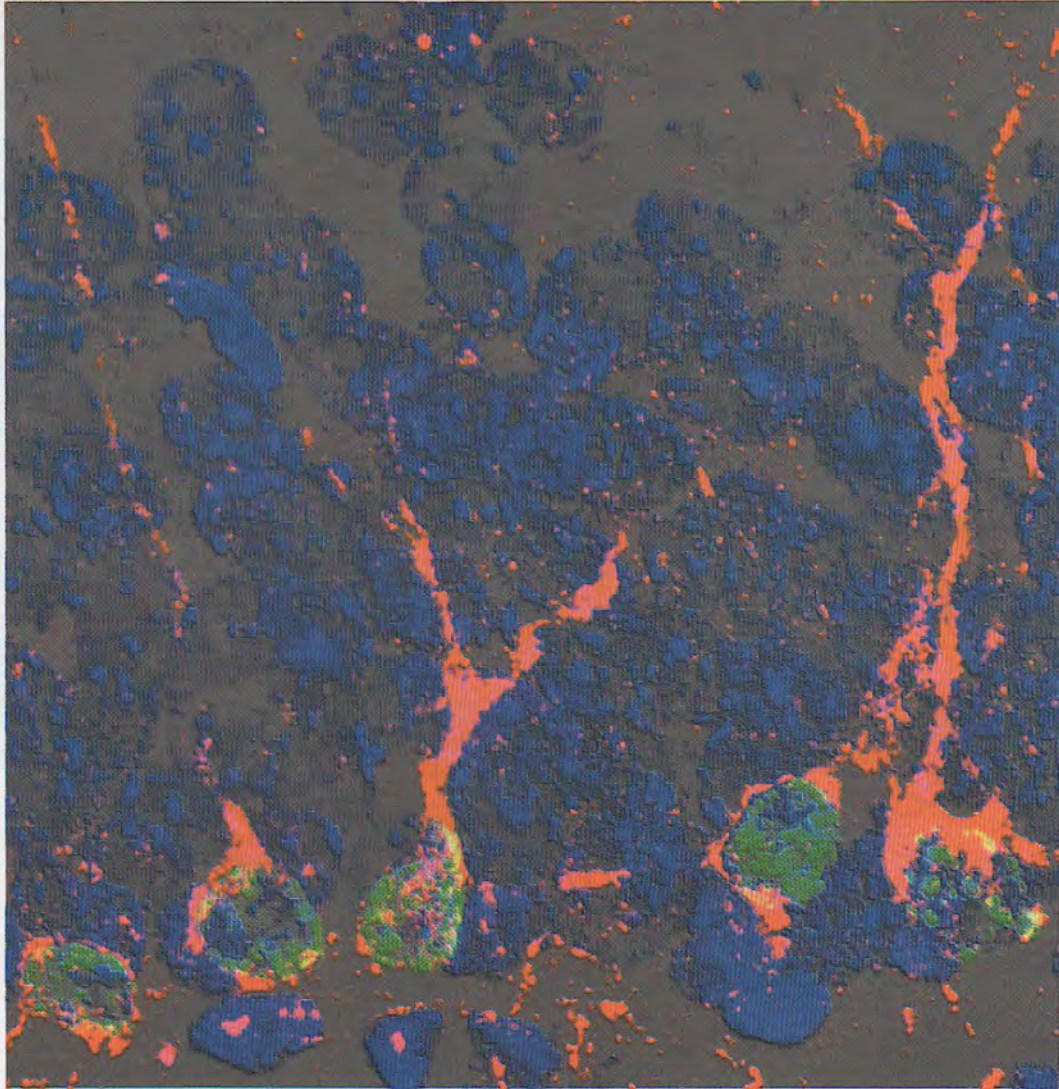


ولم يكن الهدف الأساسي من هذا المحضر الخلوي دراسة الانقسام الفتيلي. [عن (Augui, S. et al. La Recherche 385, 34 - 41 (2005)). ويحث المؤلف القارئ على الرجوع إلى هذا التقرير المفصل (ص. 30 - 41) الخاص بالصبغي البشري X، المنشور في هذا العدد من مجلة La Recherche.



## 10. 5. 2. التمايز الخلوي

إذا أنهت الخلية انقساماتها التكاثرية، ثم انقسمت الانقسام النوعي الأخير، نتيجة تلقي إشارات كيميائية محددة، تنتج عن ارتباط ربيطة - مستقبل، تبرمج بدقة عدد الانقسامات، التي على الخلية أن تنجزها (ومن هذه الإشارات تحقق الكتلة الحرجة من عدد الخلايا الضرورية لبناء البداءة أو العضو)، إذا تم إذاً تنفيذ هذا البرنامج متناهي الدقة، فإن الخلية تغادر الدورة الخلوية، وتشرع بسيرورتي التمايز (البداية بتركيب البروتين التمايزي الوظيفي الكمالي)، والنمو (زيادة حجم الخلية). وعندما يتراكم البروتين التمايزي الوظيفي الكمالي، ويصبح تركيزه في مستوى معين، فإن الخلية المتميزة المتنامية (كالعصبون مثلاً، الشكل 10.27)<sup>182</sup>، تصبح ذات خصائص كيميائية حيوية، هي خصائص هذا



الشكل 10.27. صورة نادرة بالمجهر الإلكتروني الناقل transmission لمقطع في الطبقة الحبيبية للتلفيف المسنن gyrus dentatus (القشرة الأوغل - الأعمق - للتلفيف الحُصيني الذي يقلنس الشق الحُصيني) للجُرذ البالغ التي تتصف (وبخاصة في الرئيسات البالغة) بنشاطها المكون للأعصاب neurogenesis. إن الأعصاب الجديدة الفتية ←



← التي تظهر نواها بالأخضر واستطالاتها بالأحمر، تنغرز في ناحية محددة تماماً من الحُصين: الطبقة الحبيبية للتلفيف المسنن التي تظهر بالأزرق (خلفية العصبونات المتنامية). ويرى البعض أن على الأقل 250 000 عصبون تتخلق شهرياً في حُصين الجُرذ البالغ؛ أي ما يقارب ستة في المئة من مجموع عصبونات هذا القارض (التي تبلغ إذا قرابة أربعة ملايين عصبون). وهذه هي الحال كذلك في الإنسان في ما يتعلق بتخلق العصبونات الجديدة التي تأخذ مكان العصبونات المستموتة التي يقدر عددها في الإنسان وفي اليوم الواحد بالملايين. [عن Lledo, P-M. et al. La Recherche 367, 54 - 60 (2003)].

البروتين، وتغدو هذه الخصائص هي نفسها وظيفة الخلية (بروتين النقل العصبي في العصبونات، وبروتينات التقلص العضلي - كالأكتين والميوزين - في الليف العضلي، والهيموغلوبين - الذي يتمتع بخاصة نقل الأكسجين - في الكرية الحمراء، وهلمَّ جرّاً). وبسبب وجود هذا البروتين التمايزي الكمالي [لأنه غير ضروري لُبْقيا (البقاء على قيد الحياة) الخلية] بتركيز معين، فإن الخلية المتميزة تحقق شكلاً يصبح فيه المردود الوظيفي في حدوده القصوى (محوار axon العصبون الملائم للنقل العصبي، الذي يمكن أن يزيد طوله عن المتر الواحد، وتغصناته الطرفية) (الأشكال 28.10<sup>183</sup>،



### موقع تثبيت الأسيتيل كولين

الشكل 28.10. مخطط ترسمي مولد بالحاسوب نتيجة تحليل طراز انعراج الأشعة السينية (البنية ثلاثية الأبعاد الوظيفية) لمستقبل الأسيتيل كولين؛ الناقل العصبي الرئيس. لاحظ الوُحيدات الخمس البروتينية للمستقبل. ←



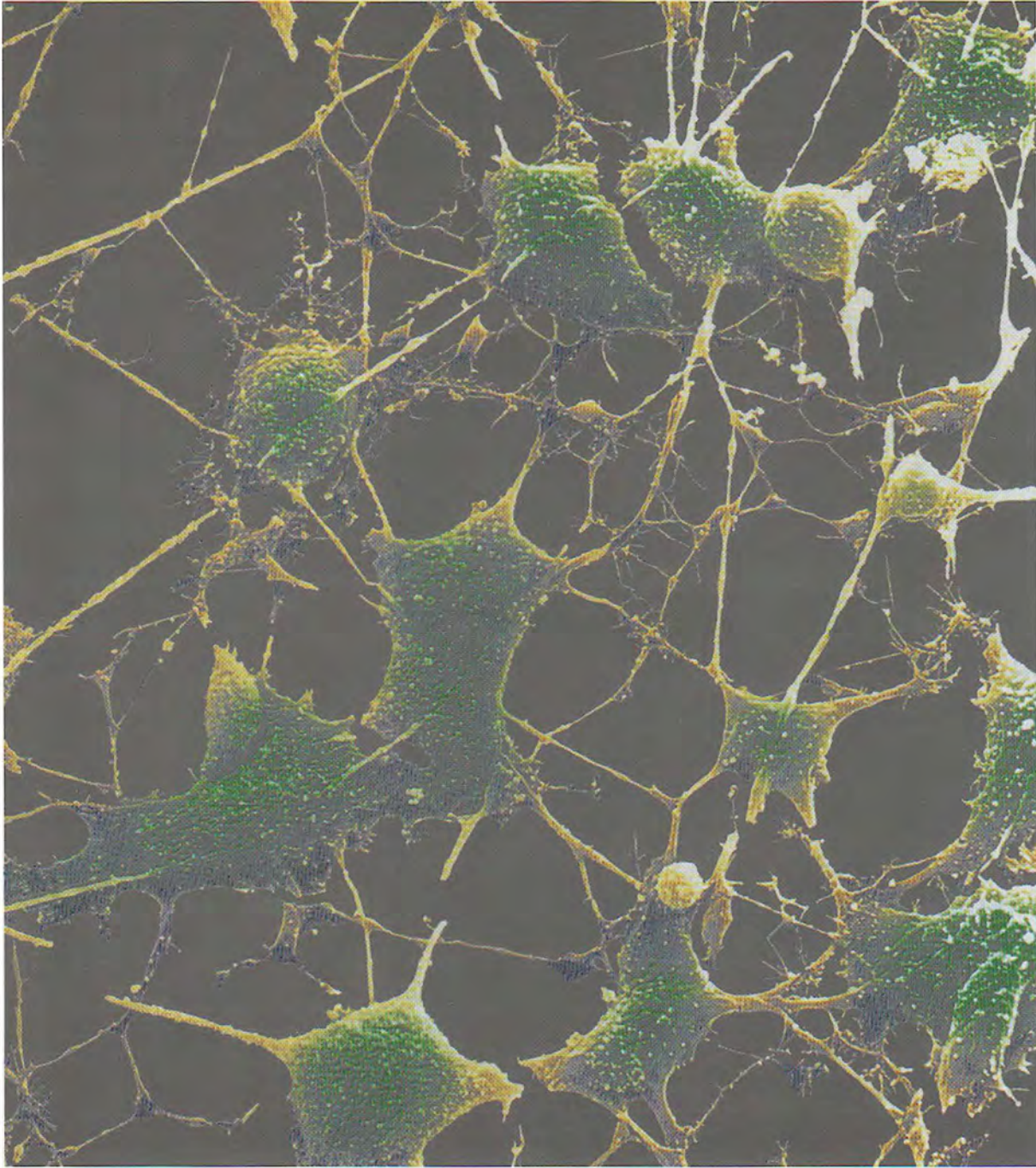


الشكل 29.10. صورة بالمجهر متحد البؤر confocal لخلية عصبية من دماغ الإنسان، تُظهر جسم الخلية والتغصنات العديدة الرفيعة والمتفرعة التي تصدر عنه. [عن، Note, Biotech News Internal. Vol. 9, no. 6, (2004) 11 - 12, P. 16].

و 29.10<sup>184</sup>، و 30.10<sup>185</sup>).  
[ولا بد من التأكيد هنا أن التمايز النهائي terminal differentiation هذا يختلف في نتائجه - من حيث درجة إنجاز الوظيفة، وعلى مستوى حجم العضو وبعض الخصائص الأخرى - من فرد لآخر، ومن أخ لأخيه، ويأتي نتيجة فعل واسمات ما بعد الجينات epigenetic marks، التي عرضنا لها غير مرة. وكما كنا أكدنا هذه النظرية مراراً وتكراراً، فإن الجينات المُرمّزة للبروتينات (وعددها في الجينوم البشري لا يزيد على 24 ألف جين)، مسؤولة عن صفات النوع ككل (الجنس البشري هنا). أمّا الخصائص التي تميز كل فرد عن آخر، فتضبطها واسمات ما بعد الجينات. كما أن ضبط عمل الجينات المُرمّزة للبروتينات لا يتم من قبل بروتينات معينة فقط (وبخاصة عوامل الانتساخ)، إنما من قبل أنواع من RNA لا تترجم إلى بروتينات، كتسلسلات معينة من الإنترونات، وأنواع RNA القصير الاعتراضي (siRNA)، والترنسبوزونات، والتبصيم الجينومي، والمحولات الريبية، وهلمّ جرّاً. وهذا ينطبق على الخلايا والنسج والأعضاء كلها].

← ويحث المؤلف القارئ على الرجوع إلى المرجع 4، ص. 316 - 324 للوقوف على تفاصيل وافية عن النقل العصبي. [عن (2001) 20 - 21, 347, C. La Recherche]. [Klingler, C.].





الشكل 30.10. صورة بالمجهر الإلكتروني الناقل؛ يبين جزءاً ضئيلاً من شبكة اتصال عصبونات الدماغ. إن تعقيد هذه الشبكة، ودقة اتصالاتها تشكلاً معضلة تصعب محاكاتها من قبل مهندسي الحواسيب، الذين يحاولون تقليد التطور الموجه؛ أي الطبيعة. إن هذه الشبكة تنشأ بسيرورة تعرف بوراثنة ما بعد الجينات epigenesis، التي تحدث في أثناء نمو الفرد، نتيجة علاقة DNA بالبروتينات (الهستونات خاصة)، وجزيئات كيميائية مختلفة، بعضها ذو علاقة بالبيئة. إن وراثته ما بعد الجينات تسبب تكون خلال فردية، تعطي الفرد خصائصه الشخصية، التي تميزه عن أي إنسان آخر، بما في ذلك الأخ عن أخيه؛ خلافاً للبنى والخصائص الأساسية، التي ترمزها الجينات التقليدية، وتميز النوع (أي توجد في كل فرد من أفراد البشر). [الشكل عن (Danchin, A. et Mange, D. La Recherche 350, 30-32 (2002)].

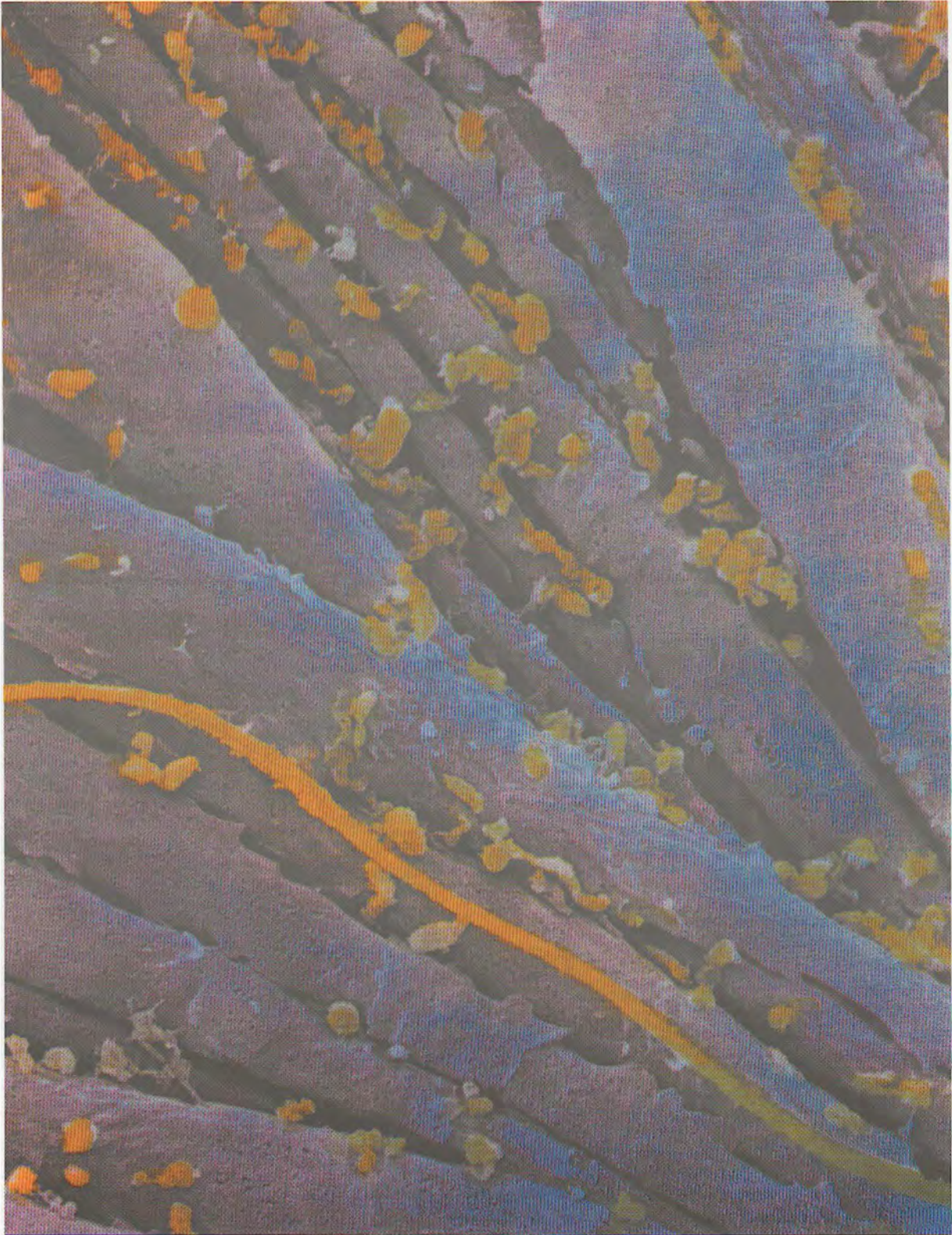




كما أن بروتينات التقلص والتمدد العضليين، تمنح خصائصها الكيميائية الحيوية للألياف العضلية، وتفرض عليها الشكل الأمثل للمردود الوظيفي، فيأتي طول الليف أكبر من عرضه بكثير بغية التقلص والتمدد (الشكل 10.31<sup>4</sup>). يضاف إلى ذلك أن تراكم الهيموغلوبين في الكرية الحمراء، يذهب بها في الثدييات أبعد من ذلك. فتتخلص من النواة كي تكسب أكبر كمية ممكنة من هذا البروتين التمايزي (الهيموغلوبين). ذلك أن جزيئات الأكسجين تلتصق بغشاء الكريات الحمر بخاصة الامتزاز، ثم تنفذ إلى الداخل كي ترتبط بجزيء الهيم، الذي يحوي أيونات الحديد بالشكل المرجع ( $Fe^{2+}$ ). إن اللون الأحمر للدم هو لون زمرة الهيم، التي ترتبط بكل سلسلة ببتيدية من السلسلتين ألفا والسلسلتين بيتا، التي تشكل جزيء الهيموغلوبين. وتتألف زمرة الهيم من البورفيرين المرتبط بأيون الحديد. ويتألف جزيء البورفيرين من أربع نوى من البيرو، يتوسطها الحديد. والهيموغلوبين ينقل الأكسجين من الرئتين إلى خلايا النسيج، ويعود إلى الرئتين محملاً بثاني أكسيد الكربون. وباعتبار أن سعة نقل كل من الأكسجين، وثاني أكسيد الكربون - باعتبارها ظاهرة امتزازية - ترتبط طردياً بكمية السطح، فكلما اتسع السطح، ازدادت كفاية النقل. لذلك، تكون الكرية الحمراء قرصية الشكل (إنما أقرب إلى الكرة)، وصغيرة الحجم (يقرب قطرها من 5 ميكرون). فيزداد السطح ازدياداً هائلاً بسبب صغر الحجم وكروية الخلية، ويتسع الدم لأكثر عدد منها (وسطياً 5 ملايين كرية حمراء في الملي لتر، أو في السنتي متر المكعب الواحد).

وإذا كان التمايز النهائي في الأمثلة السابقة، قد أدى إلى إعطاء الخلية شكلاً معيناً يجعل المردود الوظيفي في أعلى مستوياته، إذ تكون الأبعاد الثلاثة للخلية هي الأساس في هذا المردود، فإن التخصص والتمايز الوظيفيين، يبلغان أعلى مستوى لهما في خلايا الجهاز المناعي، إذ تصبح وظيفة الخلية منوطة كلياً بترابط ربيطة بمستقبل، أساس التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى. فاللمفاويات التائية واللمفاويات البائية (يُرجع إلى الشكل 13.4<sup>4</sup>)، والخلايا التغصنية (يُرجع إلى الشكل 36.8<sup>186</sup>)، إنما تنجز وظائفها بصورة أساسية بسبب المستقبلات الموجودة على سطوحها. وتجدر الإشارة إلى أن الخلية، التي وصلت مرحلة التمايز النهائي تصبح وفقاً لمنطق الحياة ذات أجل محدد، تستموت عاجلاً أم آجلاً، فتقوم عندئذ الخلايا الجذعية البالغة بالتعويض عنها. وإذا كان لابد من الإفادة من الخلايا المتميزة في تجديد الخلايا والنسج، فلا بد عندئذ من إعادة دورة مرحلة (ساعة) تمايزها بالاتجاه المعاكس؛ أي العمل على إزالة تمايزها differentiation، لتعود وتصبح خلايا جذعية (أي جنينية)، كما يحدث عادة في سيرورة الثام الجروح، وفي التجدد regeneration عادة.





الشكل 10. 31. صورة بالمجهر الإلكتروني التفرسي (الماسح) لخلايا عضلية ملس من بوق المرأة (بوق فالوب fallopian tube) (القناة الناقلة للبيوض). تمثل الأشكال الكروية المنتظمة وغير المنتظمة نوى الخلايا وكوندرياتها. [عن (Szyf. M. La Recherche 324, 56 - 62 (1999).



## 10. 5. 3. إزالة التمايز

إن معظم المعطيات العلمية المتوافرة عن إزالة التمايز، انبثقت عن دراسة التجدد regeneration (نستعمل تجدد للكائنات الحية غير الإنسان، وتخلق للإنسان) في فقاريات مختلفة (أطراف وذيل الضفادع والزواحف وكبد الثدييات). ولكن أكثر الدراسات تفصيلاً، تمت على الضفادع المذنبة البالغة، وعلى شراغيف الضفادع عديمات الذنب - ذلك أن هذه الضفادع الأخيرة، تفقد، في الحالة البالغة، المقدرة على التجدد. وكما سبق أن ذكرنا، فإن الضفدع المذنوب البالغ - السلمندر مثلاً - يجدد طرفاً، بتر عرضاً أو تجريباً، في خلال 75 يوماً تجديداً كاملاً، فيصبح تماماً كالطرف الشاهد المقابل من حيث البنية والوظيفة، فيصعب تمييزهما عن بعضهما البعض. وقد يكون من المفيد تلخيص النقاط البارزة في ما يتعلق بهذه الظاهرة.

إذا ما بتر طرف الضفدع المذنوب، فإن خلايا الظهارة محيط سطح البتر، تزحف، بعد توقف النزف، بحركة أميبية، لتغطي سطح القطع. [إن هذه الظاهرة لا تحدث في الثدييات، إذ إن توقف النزف الغزير يعتمد على تليف النسيج الضام لسطح القطع، وإغلاق هذا السطح بطبقة ليفية كثيفة، كي لا يتجدد النزف نتيجة رَضْح trauma غير متعمد وعرضي، ذلك أن غزارة النزف قد تؤدي بحياة الثديي، فيفضل هذا فقدان الطرف على الموت]. فعلى ما يبدو، تقوم خلايا الظهارة التي غطت سطح القطع لطرف الضفدع المبتور، بإرسال إشارات كيميائية إلى المادة بين الخلايا، وإلى الخلايا التي تقع تحتها، وهي من الأنواع كافة (ضامة وعظمية وعصبية ووعائية وعضلية، وهلمَّ جرّاً). فتنشط في هذه الخلايا إنزيمات البروتياز proteases، وتحلمه hydrolyse (تحل بتوسط الماء)، أو تقوض، البروتينات التمايزية الوظيفية الكمالية، التي نتج تركيبها وتراكمها عن خروج الخلية من الدورة الخلوية، ودخولها في طور G<sub>0</sub>. ويمكن القول بتحفظ شديد إن البروتين التمايزي الوظيفي الكمالي يشكل أحد المثيرات التي تمنع حدوث الانقسام (يُرجع إلى المرجع 147، ص. 636 - 668، وإلى المرجع 180، ص. 217 - 240 بالعربية). ولكن يسبق حلمة البروتينات التمايزية الوظيفية الكمالية، حلمة المادة بين الخلايا intercellular matrix. أو الأمهات بين الخلايا intercellular matrix. وقد يؤدي تحلل الأمهات بين الخلايا إلى إرسال إشارات كيميائية إضافية (وتُرسل هذه الإشارات دائماً نتيجة تفاعل ربيطة مع مستقبل) كي تدعم تنشيط البروتيازات (إنزيمات حلمة البروتينات)، فتقوض هذه أكثر فأكثر البروتينات التمايزية الوظيفية الكمالية. فتفقد الخلايا هويتها الفردية، وتصبح كلها وكأنها خلايا جذعية جنينية، يستحيل تحديد أصولها، فالعصبية كالعضلية، كالعظمية، وهلمَّ جرّاً، لا فرق ظاهري يميز خلية عن أخرى، وكأنها عادت كلها إلى أصلها الجنيني، وزال تمايزها. لقد أصبحت كلها خلايا جذعية جنينية.

ويشهد على إزالة التمايز هذا، وكنتيجة لتحلل الأمهات بين الخلايا، وكذلك حلمة البروتينات التمايزية الوظيفية الكمالية، يشهد إذاً على ذلك ارتفاع نسبة الحموض الأمينية الحرة، ومن ثم كثرة زمر التبول SH - من الحمض الأميني السيستئين. [إن الزمرة SH - تُعدُّ واحدة من أهم الزمر الكيميائية الحيوية في الخلية إن لم يكن أهمها على الإطلاق، لدخولها في تفاعلات استقلابية مهمة جداً،





ولدورها في تكوثر (بلمرة) polymerization عدد من الجزيئات البسيطة، لتصبح جزيئات ضخمة، ولأهميتها في الفاعليات الإنزيمية، وهلمّ جرّاً. كما يلاحظ في هذا الطور - الذي يُعرف تجديداً بطور التقويض catabolism - ازدياد تركيز حمض اللاكتيك بسبب التنفس اللا هوائي، ومن ثم هبوط الحاصل التنفسي respiratory quotient. ويتبع ذلك أيضاً انخفاض فاعلية إنزيمات السيتوكروم - بسبب التنفس اللاهوائي، واستقلاب الغلوكوز استقلاباً لاهوائياً. وينجم عن كل هذا زيادة الحموضة (انخفاض الرقم الهيدروجيني، أي pH). وإذا دققنا في هذه التحولات كلها، نجد أنها نتجت بصورة أساسية عن التقويض السريع للبروتينات (في الأمهة بين الخلايا أولاً، ثم في الخلايا نفسها؛ أي البروتينات التمايزية. ويصل طور التقويض نهايته المبرمجة عندما يصبح عدد الخلايا الجذعية كافياً ليعطي، بانقسامات محددة العدد تماماً ومسبقاً، الأرومة المجددة blastema، أو برعم التجدد regeneration bud، الذي سيشكل بدوره العضو المفقود.

وما إن ينتهي طور التقويض، حتى تسارع الخلايا الجذعية إلى الانقسام الفتيلي mitose، ويكون ناشطاً جداً، ترتشفه الخلايا ارتشافاً شريهاً، وكأنها كانت محرومة من لذة ممارستها. فالخلية تهوى الانقسام، وتعشقه، وكأنها تعلم أن الحفاظ عليه يبقّيها خالدة، ويحول دون تحديد أجلها (يُرجع، من أجل معالجة أكثر تفصيلاً لموضوع الانقسام الخلوي، إلى المرجع 4، ص. 338 - 364). وتكون الانقسامات الخلوية في البداية سريعة جداً، ثم تتباطأ تدريجياً. [يبلغ المنسب الانقسامي mitotic index - النسبة المئوية لعدد الخلايا المنقسمة إلى عدد الخلايا المعدودة من الأديم المتوسط لمنطقة سطح القطع - صفراً تقريباً في اليوم الأول، و0,53 في اليوم السابع، و0,67 في اليوم الثالث عشر، و0,65 في اليوم التاسع عشر، و0,53 في اليوم الخامس والعشرين، و0,27 في اليوم الواحد والثلاثين، و0,17 في اليوم السابع والثلاثين. فعدد الانقسامات يبدأ بسرعة كبيرة، ويبلغ أقصاه في أواخر الأسبوع الثاني بعد عملية البتر<sup>180</sup> ثم يبدأ بالتباطؤ]. في إثر اكتمال تشكل الأرومة المجددة، يبدأ القسم المفقود من الطرف بالتشكل، تماماً كما يتشكل في الجنين، وفقاً لقطبية ومحورية سويتين. ويصبح في اليوم الخامس والسبعين طرفاً طبيعياً، لا يمكن تمييزه عن الطرف المقابل الشاهد، لا من حيث الشكل، ولا من حيث البنية، ولا من حيث الوظيفة.

فإذا أردنا أن نجدد قسم النخاع الشوكي المبتور، المسبب للشلل، أو جزر لانغرهانس في مريض الداء السكري من النمط الأول، أو خلايا القلب الممتوتة، فإنّ علينا أن نتعلم من الضفدع المذنب - السلمندر - كيف يجدد طرفه، وما هي الإشارات الكيميائية (تفاعل ربيطة مع مستقبل)، التي تضع الخلايا على طريق إزالة هذا التمايز المبرمج، وتلك التي تومئ لها بالانقسام المبرمج بدقة، والإشارات الأخرى التي تبلغها بالتوقف عن الانقسام، وتلك التي تنبئها بالشروع بالتمايز، لتصبح من حيث الشكل والبنية والوظيفة كالخلايا الصحيحة الطبيعية. أو أن نتعلم من الجنين كيف ينشئ أعضاءه الوظيفية. وفعللاً، فقد قام فريق من جامعة هارفرد الأمريكية في العام 2001<sup>187</sup>، بمعالجة الخلايا العضلية الوظيفية للفأر بخلاصة خلايا الأرومة المجددة للسلمندر، فزال تمايزها، وأصبحت، في ما يبدو، خلايا جذعية. ولقد عزا الفريق إزالة التمايز إلى بروتين، فعّل جيناً واحداً أو أكثر في الخلايا



المعالجة. كما بين فريق آخر من معهد أبحاث سكرييس في الولايات المتحدة أيضاً في العام 2004 أنه يمكن إزالة تمايز الخلايا العضلية للفقار، ثم توجيه تمايزها لتصبح خلايا عظمية أو شحمية، باستعمال جزيء كيميائي صغير، عُثر عليه بطريقة التجربة والخطأ. وأطلق الفريق على هذا الجزيء اسم "ريفرسين" reversine (أي المادة التي تحول - تقلب أو تُعكس - تمايز الخلايا من نمط وظيفي إلى آخر). ومع أن هذه النتائج مشجعة، إلا أنها محيرة. فالفرق كبير بين جزيء بروتيني كبري macro، وجزيء كيميائي صغير micro. وإذا كانت النتائج في الحالتين كليهما قابلة للتكرار، فقد يعني ذلك أن بروتين الفريق الأول (فريق جامعة هارفرد)، قد سبب تحرر الجزيء الكيميائي الصغير (الريفرسين)، الذي سبب إزالة تمايز الخلايا العضلية إلى خلايا جذعية، عادت لتتمايز - في تجربة الفريق الثاني (فريق أبحاث معهد سكرييس) - إلى خلايا عظمية وخلايا شحمية.

ولقد قام مؤلف هذا الكتاب، بالتعاون مع الدكتورة ليلي مسوح، عام 1992، في معهد البيولوجيا الخلوية والجزيئية Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire في ستراسبورغ بفرنسة، بعزل بروتين ذي كتلة جزيئية نسبية (Mr) relative molecular mass، تبلغ قرابة 14 كيلو دالتون. ويستطيع هذا البروتين أن يرمم الجروح في الإنسان والأرنب في خلال نصف المدة التي يتطلبها ترميم هذه الجروح في الشاهد. ولقد لاحظنا أن الظهارة في الأرنب - حيث كانت الجروح عميقة جداً - تمتد لتغطي الحفرة الجلدية المفتوحة في غضون 24 ساعة، دون أن يحدث أي تلف<sup>188</sup> (دراسة غير منشورة). ويأمل الباحثان - بالتعاون مع باحثين آخرين، سيرد ذكرهما عند استكمال دراسة خصائص هذا البروتين - بنشر تفاصيل هذا البحث، بعد أن يتم حفظ حق الملكية، بتسجيل البروتين ببراءة اختراع نظامية دولية. وستتم أيضاً دراسة كمون هذا البروتين في إزالة التمايز بتجارب يتم التخطيط لها حالياً. ولا يُعزى التأخير في إنجاز هذه الدراسة إلا لواقع البحث العلمي في جامعة دمشق، الذي لا يخفى على أحد. وهو أمر لا يدعو إلا إلى الأسف الإحباط.

## 10. 6. القرينة الاستنساخية والخيمرات

### 10. 6. 1. القرينة الاستنساخية

إن موضوع الخلايا الجذعية ما يزال غامضاً لدى عدد كبير من العامة، لا يعرفون تماماً ما هي هذه الخلايا، ولا الفائدة المرجوة من استعمالها. ويعتقد البعض اعتقاداً مبهماً أن مزيجاً من الخلايا الجذعية والهندسة الجينية والاستنساخ البشري قد يشكل حلاً سحرياً لعدد كبير من الأمراض. كما أن الباحثين في نطاق الخلايا الجذعية غالباً ما يُغضبهم تفكير الآخرين أنهم يعملون أيضاً على الاستنساخ البشري، ربما بسبب تزامن استنساخ "دولي بارتون" عام 1997 مع عزل الخلايا الجذعية البشرية لأول مرة عام 1998. ولكن بغض النظر عن مدى فهم الناس لأهمية الخلايا الجذعية، وعن موقفهم الأخلاقي تجاه كيفية الحصول عليها، فإن الصلة بين هذه الخلايا والاستنساخ البشري هي صلة قوية. وكما سبق أن عرضنا، يمكن الحصول على الخلايا الجذعية البشرية الجينية من ثلاثة أنواع من الأجنة.





1. الأجنة التي تبقت بعد عملية الإخصاب في الزواج (IVF). إن الزوجة التي لديها مشكلة ما في المبيض، أو في الأقنية التناسلية، تستطيع في الحالة الأولى أن تحصل على بيوض من متبرعات (في معظم الأحيان نسوة يبعن بيوضهن - كما سبق أن عرضنا في حالة شركة ACT مثلاً). أو تُخصب بيوضها في الحالة الثانية (حالة انسداد البوق - أنبوب فالوب) في المختبر، ومن ثم تُغرس في رحمها. ويتم في الحالتين كليهما معالجة المرأة بمجموعة من الهرمونات، تتسبب بنضج ما بين ثماني وعشر بيوض في المبيض المعني، عوضاً عن بيضة واحدة أو بويضتين في الحالة العادية. تُخصب البيوض كلها، وتنمى في وسط صناعي خاص حتى مرحلة الكيسة الأريمية (أي خمسة أيام تقريباً)، حيث يُغرس بعضها في رحم الزوجة. إن الكيسات الأريمية المتبقية، تجمد في الآزوت السائل لاستخراج خلاياها الجذعية (كانت هذه الأجنة، وقبل إدراك أهمية الخلايا الجذعية، تلف تلقائياً. وتجدر الإشارة إلى أن الحصول على البيوض من مبيض المرأة المتبرعة، يتم - كما سبق أن عرضنا - بإجراء عمل جراحي، حيث تُخضع المرأة للتخدير العام، ويُجرى شق في أسفل الخاصرة، فوق المبيض مباشرة، وتخرج البيوض بالارتشاف aspiration. لقد تم حالياً تطوير هذه التقنية بارتشاف البيوض عبر المهبل، ومن ثم تم استبعاد العمل الجراحي. لقد تم قبل العام 1998، إتلاف ملايين الأجنة، التي لم يكن بالإمكان غرسها في أرحام النسوة، اللواتي يباشرن الإخصاب في الزواج؛ في المختبر، الذي يُعرف عامة بـ "طفل الأنبوب".

في شهر آب (أغسطس) عام 2001، أصدرت إدارة الولايات المتحدة الأمريكية قانوناً، يُحرم اشتقاق خطوط خلايا جذعية جديدة من الأجنة المتبقية عن الإخصاب في الزواج، باستعمال أموال فدرالية<sup>170</sup>. لكن هذه الإدارة، سمحت باستعمال 60 مستحضراً من هذه الخلايا، كانت موجودة قبل صدور ذلك القانون. ولكن بعد التدقيق في استعمال هذه الخطوط، تبين أن بعضها أصيب بعيوب وراثية نتيجة الحفظ الطويل. وأن بعضها الآخر قد تلوث ببروتين فأري، التصق بسطوح الخلايا الجذعية، وأتى من خلايا جلد الفأر، التي زُرعت عليها الخلايا الجذعية، لتغذيها وتدعمها. وتُعرف هذه الخلايا الفأرية المغذية والداعمة بالخلايا المُطعمَة feeder cells. ولم يتبق في النهاية من أصل 60 خطأً خلوياً، سُمح باستعمالها لمعالجة المرضى إلا 22 خطأً خلوياً "فدرالياً". ويعتقد بعض الباحثين أن هذه الخطوط المتبقية الأثنين والعشرين [التي تقدمت شركة "جيرون" Geron بكلفورنيا - التي تمتلك الحق باستعمال تسعة خطوط من هذه الخطوط "الفدرالية" - ومعهد الخلايا الجذعية بجامعة مينيسوتا، بطلبين إلى إدارة الغذاء والدواء (FDA)، لاستعمالها في معالجة مرضى (شلل إصابة النخاع الشوكي، والداء السكري، وداء باركنسون، والعوز المناعي، وإصابات القلب، وهلم جرا)]، هي أيضاً خطوط ملوثة بالبروتين الفأري<sup>162</sup>. ذلك أن الأضداد، التي حُضرت ضد هذا البروتين الفأري أدت إلى قتل خلايا أتت من هذه الخطوط. كما أن تقارير وردت من مخابر مختلفة، تشير إلى بعض الشذوذات في سلوك خلايا بعض هذه الخطوط. إن الحصول على خط خلوي صحيح، ثابت ومستقر، من الخلايا الجذعية أمر تعتوره صعوبات كثيرة. وحتى الآن، وبعد تسع سنوات (منذ العام 1998) من العمل الشاق، لا يتوفر في العالم كله أكثر من 150 خطأً خلوياً ثابتاً من الخلايا الجذعية<sup>170</sup>.





ومعيار الثبات والصحة والاستقرار هو أن تنقسم خلايا الخط انقساماً فتيلياً صحيحاً على نحو مستمر (أي أن تكون "خالدة"، لا يتبدل فيها شيء نتيجة الانقسام المستمر). فتجمد عندئذ في الأزوت السائل، كي تستعمل عند الحاجة بمحاولة توجيه تمايزها بالاتجاه المطلوب.

وبدهي أن تواجه هذه الخطوط الخلوية، المشتقة من الأجنة، التي تُركت بعد عملية الإخصاب في الزجاج، واغتراس الضروري منها في الرحم، أن يواجه ما تبقى منها الرفض المناعي لدى استعماله في معالجة مريض ما. ويأمل الباحثون ألا تكون هذه الخلايا قد وضعت على سطوحها في هذه المرحلة المبكرة ما يكفي من الجزيئات (وبخاصة جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير major histocompatibility complex - MHC - من الصنفين الأول والثاني)، الأمر الذي إلى رفضها، وبخاصة الخلايا العصبية.

2. أمّا المصدر الثاني للخلايا الجذعية، فيتمثل بالحصول عليها من أجنة التوالد البكري، التي عرضنا لها سابقاً. ويمكن، بهذه التقنية، الحصول على البيوض بالمعالجة الهرمونية - كما هي الحال في عملية الإخصاب في الزجاج (IVF) - وارتشاف الخلايا البيضية من سطح المبيض عبر المهبل. وبعد أن تنضج البيوض، يطرح كل منها الجسم القطبي الأول، وغالباً ما يتم ذلك - سواء في الإخصاب في الزجاج (IVF)، أو في التوالد البكري، أو الاستنساخ - في وسط الزرع الخاص. وغني عن التأكيد أن البيوض ترتشف، في الحالات كلها، من المبيض كخلايا بيضية oocytes، أنهت دور النمو. بعد أن تنضج البيوض إذاً في وسط الزرع، تحرض على التفعيل - التنشيط - بتغيير الوسط الإيوني (الذرات المشحونة). فتعتمد البيضة إلى الانقسام، وكأنها أُخصبت. وتبقى ضعفانية الصيغة الصبغية. ويحدث ذلك إمّا بعدم طرح الجسم القطبي الثاني، والاحتفاظ بصبغياته، فتصبح الصيغة الصبغية للبيضة المفعلة ضعفانية، وإما بحدوث تضاعف صبغي أول دون أن يترافق مع انقسام نووي أو سيتوبلازمي. وإذا ما اغترست الخلايا الجذعية (التي يتم الحصول عليها من الكيسات الأريمية لهذه البيوض) في جسم المرأة التي زودت هذه البيوض، فإنها لن تعاني الرفض المناعي لأنها من ذات المرأة. لذا، فإن استعمال الخلايا الجذعية المشتقة من التوالد البكري - سيرورة لم تعتمد إليها إلا شركة ACT - مقيدة تقييداً صارماً بقصر استعمالها على معالجة المرأة، التي زودت البيوض، وإلا فإنها سترفض مناعياً، تماماً كخطوط الخلايا الجذعية المشتقة من الأجنة، التي تركت نتيجة عملية الإخصاب في الزجاج (IVF). إن مشكلة الرفض المناعي، وعدم وجود خطوط خلوية من الخلايا الجذعية حيادية مناعياً (لا تجابه مخاطر الرفض)، والمعارضة الشديدة من قبل الرأي العام الشعبي والرسمي، إن هذه العوامل الثلاثة: (الرفض المناعي، وتقييد الخلايا المشتقة من التوالد البكري بالمرأة التي زودت البيضة، والمعارضة الشديدة للاستنساخ البشري)، هي التي دعت إلى ابتكار تعبير الاستنساخ العلاجي therapeutic cloning؛ أي الاستنساخ البشري حتى مرحلة الكيسة الأريمية - وليس بعد اغتراس الكيسة في الرحم - بغية الحصول على الخلايا الجذعية من مرضى يحتاجون إليها، ولا تعاني الرفض المناعي. وأتت هذه التسمية، أو الاستنساخ بالنقل النووي nuclear transfer، لتتقابل متعارضة كلياً مع الاستنساخ





التوالدي reproductive cloning، الذي يهدف إلى خلق الإنسان بالاستنساخ. الأول تجيزه معظم الحكومات، والثاني ترفضه، أو تحرمه كلها.

أمّا المصدر الثالث للخلايا الجذعية، فيتمثل بالاستنساخ العلاجي - إذا ما صدقت نوايا من يجريه - ويغدو عندئذ الحل الأمثل لمعالجة مرضى إصابات النخاع الشوكي المسببة للشلل - وهي شائعة جداً بسبب حوادث السير على وجه التخصيص - والإصابات القلبية؛ التي تؤدي إلى تموت بعض الخلايا في العضلة القلبية، والداء السكري الناجم عن قتل خلايا بيتا المفرزة للأنسولين من قبل اللمفاويات الناتية سامة الخلايا، وداء باركنسون الناتج عن تموت العصبونات المفرزة للدوبامين في المادة السوداء من قاعدة الدماغ، وهلمّ جراً. فالخلايا البيضية تجمع من النسوة الراغبات "بالتبرع" ببيوضهن. وكما سبق أن عرضنا في الفصل السابق (يرجع خاصة إلى الفقرة 2.9)، تُنضج هذه الخلايا البيضية في وسط خاص، يحوي مزيجاً محدداً من الهرمونات؛ تزال نواة البيضة الناضجة، وتغترس مكانها نواة خلية من الأرومة الليفية، أخذت من جلد المريض. تحرض البيوض كهربائياً كي تتفعل، وتبدأ بالانقسام. وإذا ما تمت إعادة برمجة النواة المنقولة على نحو صحيح - ولو ظاهرياً - تتشكل الكيسة الأريمية بعد خمسة أيام من الزرع في وسط يحوي غُذيات مختلفة، وعوامل نمو محددة. تستخلص بعدئذ الخلايا الجذعية من الكيسة الأريمية (التي تتألف من مئة خلية تقريباً، تتوزع على خلايا الأرومة الغذائية بداء المشيمة، وعلى الكتلة الخلوية الداخلية، التي تتألف بدورها من نوعين من الخلايا - الأرومة العلوية والأرومة السفلية، التي تكون خلاياها أكبر قليلاً من الخلايا التي فوقها، خلايا الأرومة العلوية). ويكون حجم الكيسة الأريمية بحجم البيضة؛ أي قرابة 62 ميكرون (2,6 جزء من مئة جزء من الملي متر). ويملاً جوف الكيسة سائل مغذٍّ، أفرزته خلاياها. وإذا ما اغترست هذه الكيسة في رحم أم مهيأة للحمل، فقد تشكل جنيناً بشرياً.

وكما سبق أن أشرنا، نُشرت ثلاثة تقارير حول الاستنساخ العلاجي (يرجع إلى الفقرة 2.9 و 3.9). الأول صدر عن شركة ACT<sup>130</sup>، حيث تم نقل خلايا الرُكمة، أو نوى الأرومة الليفية الجلدية، أو فُعلت البيوض بكرياً. ولم يصل سوى جنين واحد (من أصل 93 بيضة) مرحلة الخلايا الست. لقد تم ذلك في العام 2001. أمّا التقريران الآخران، فلقد نشرنا - كما عرضنا سابقاً - من مختبر "وو - سك هوانغ" Woo- Suk Hwang<sup>131, 139, 170, 189</sup>، من الجامعة الوطنية في سيول، بكورية الجنوبية، وثبت - كما ذكرنا غير مرة - أنها كانت كلها مزورة. وعلى ما يبدو، سيصبح مستقبلاً مختبر "هوانغ" مركزاً عالمياً لتزويد المختبرات الأخرى بخطوط مختلفة من الخلايا الجذعية. ولدى المختبر أيضاً مزارع دائمة لخلايا بيضية، يتم التبرع بها باستمرار (هذا ما كان يروجه الباحث نفسه كجزء من الخدعة).

وورد في التقرير الأول<sup>131</sup>، الذي جاء مختصراً، ونشر في بداية العام 2004، أن مختبر "هوانغ"، "جمع" 242 خلية بيضية، أتت من 16 امرأة "متبرعة". وبعد نضج البيوض في وسط الزرع الخاص، وإزالة النوى (يرجع إلى الفقرة 2.9)، "نُقلت" إلى هذه البيوض خلايا الرُكمة صغيرة الحجم. ولقد "تشكل" من هذه البيوض 30 كيسة أريمية، تم شقها كلها، و"استخرجت" الخلايا





الجذعية، التي تشكل الكتلة الخلوية الداخلية للكيسات الأريمية. وبعد أن "تم زرع" هذه الخلايا في أوساط الزرع الخاصة الغنية بالغذيات وعوامل النمو، والمفترشة بالخلايا المُطعّمة، لم "يتشكل" إلا خط خلوي واحد ثابت، تم تجميد خلاياه بالآزوت السائل.

يمكن الاستنتاج إذاً من هذا العمل المنتحل جملة وتفصيلاً، أن النسبة المئوية لنجاح الاستنساخ، كانت 12,4 تقريباً. وأن النسبة المئوية لنجاح الخطوط الخلوية، كانت 0,41 تقريباً؛ أي إن كل ألف بيضة يفترض أن تعطي أربعة خطوط خلوية.

أمّا التقرير الثاني، الذي كان أكثر تزويراً، ونشر في شهر أيار (مايو) الماضي (2005)؛ أي بعد مضي 15 شهراً تقريباً على التقرير الأول، فقد اشتمل على إدخال تحسينات عديدة على منابذة الخلايا البيضية المتبرع بها، وعلى نوعية هذه الخلايا في ما يتعلق بأعمار النسوة "المتبرعات". كما أُدخلت تحسينات مهمة على أوساط زرع الخلايا الجذعية<sup>189, 170, 139</sup>. واستعملت في هذه الدراسة الثانية 185 بيضة، أنت من 18 "متبرعة". أمّا النوى، فأخذت من خلايا الأرومة الليفية لمرضى، تتراوح أعمارهم ما بين 52 و 56 عاماً، مصابين إمّا بأذية في النخاع الشوكي، أو بأمراض وراثية (كالداء السكري، وعوز المناعة مثلاً). وتشكلت من البيوض الناضجة منزوعة النواة - التي نقلت إليها نوى خلايا الأرومة الليفية الجلدية للمرضى - 31 كيسة أريمية، أمكن الحصول منها على 11 خطأً خلويًا جذعيًا جنينياً، تقابلت تقابلاً تاماً مع أجسام المرضى، الذين زودوا النوى؛ أي لم يحصل لهذه الخلايا أي رفض مناعي. وكما سبق أن عرضنا، فإن التحسن الواضح ذا المعنى حدث في اشتقاق الخطوط الخلوية الجذعية الجنينية، وليس في سيرورة الاستنساخ (سيرورة النقل النووي) نفسها. ففي التقرير الأول، كانت النسبة المئوية لاشتقاق الخطوط الخلوية 0,41، فأصبحت في التقرير الثاني 5,94؛ أي إن التحسن بلغ 14,5 مرة. في حين أن التحسن في النسبة المئوية للاستنساخ، بلغ 1,35 مرة فقط (16,75 مقابل 12,4 في المئة). ومهما يكن من أمر، فإن نجاح الاستنساخ الواحد؛ أي الحصول على كيسة أريمية واحدة - حتى في الشروط المحسّنة - يتطلب استعمال ست بيوض تقريباً. وإن الحصول على خط خلوي ثابت واحد، يحتاج إلى تنمية 17 كيسة أريمية تقريباً. إننا نرى أن محاولات التفوق في بحوث من هذا النمط، حيث لا يأبه الباحث بالعامل الأخلاقي، وينشئ الجنين - أي الإنسان - كي يدمره عن عمد وتصميم مسبقين؛ إن محاولات التفوق هذه هي ضرب من إرواء الغرور المرضي (تبين في ما بعد بأنه تزوير محض. وإذا ما رغب الباحث فعلاً في أن يحدث اختراقاً علمياً حقيقياً، عليه أن يعزل الخلايا الجذعية البالغة من جسم المريض نفسه، ويعالجه بها، ويترك الجنين وشأنه. وتجدر الإشارة إلى أن كل ما أوردناه إيجابياً عن أعمال "هوانغ" كان قد سبق ظهور الفضيحة.

وتجدر الإشارة أخيراً إلى أنه يتم حالياً (عام 2007) تنمية خلايا جذعية جنينية تم الحصول عليها من خلايا السائل السلوي amniotic fluid للجنين بتقنية بزل السلى amniocentesis، وبذلك يتم تجاوز موضوع قتل الجنين.



## 10. 6. 2. الخيّمرات

إن كلمة خَيْمَر (وجمعها خَيْمَرَات) تعريب للكلمة chimera (من اللاتينية chimaera، من اليونانية chimaira، أنثى الماعز، أو المعزة). والخيّمَر في الأسطورة اليونانية حيوانٌ مسخٌ أنثى، تبصق النار. لها رأس أسد، وجسد معزة، وذيل تنين، وأحياناً أفعى (الشكل 10.32). كانت الخيّمَر تُدمّر بلاد "كاري" Carie، وبلاد "ليسي" Lycie في آسية الوسطى، الأولى كانت تقع على بحر إيجه، والثانية بين "كاري" و"بامفيل" Pamphylle، حتى أتى "بيليروفون" Bellerophon [بطل أسطوري، ابن "بوسيدون" Poseidon (إله البحر، يقطن قصرًا في قاع البحر، ويُمثّل حاملاً مذراة ثلاثية الأشواك، يقابله الإله "نبتون" Neptune عند الرومان)، أتى إذاً "بيليروفون" ممتطياً صهوة الحصان "بيغاس" Pegase (حصان مجنح، وُلد من دم "ميدوزا" Meduse، إحدى المسوخ البحرية الثلاثة، التي لم تكن خالدة، شطر رأسها "بيرسيوس" Perseus). و"بيرسيوس" هذا بطل أسطوري يوناني، ابن "زيوس" Zeus، كبير الآلهة، تزوج "المرأة المسلسلة" Andromeda، وأصبح ملك تيرينث Tirynte، وأسس مملكة "ميسينا" Mycena. شطر إذاً "بيرسيوس" رأس "ميدوزا" وقدمه إلى "أثينا" Athena، إلهة الفكر والفنون والعلوم والصناعة لدى اليونان، وابنة "زيوس". نقول إذاً إن "بيليروفون"، قدم ممتطياً صهوة الحصان "بيغاس"، وقتل الخيّمَر، الذي كان يعيثُ فساداً، ويدمر كل شيء في بلاد "كاري".



الخيّمَر الأصلي

الشكل 10.32. صورة خيّمَر كما تصوره الأسطورة وكما رسمه الفنان. والخيّمَر chimera، كما تتصوره الأسطورة اليونانية، هو مسخ يتألف جسمه بصورة أساسية من جسد أسد مشوّه، ينبثق من ظهره رأس معزة، وتم تحول ذيله إلى أفعى تمسك بفمها بداية القرن الأيسر للمعزة. [عن المرجع الوارد في الشكل 10.1، ص. 32].





و"ليسي". وتجدر الإشارة إلى أن ضربة حافر الحصان المجنح "بيغاس"، جعلت النبع "هيبوكرين" Hippocrene (ينبوع الحصان) ينبجس. ثم أصبح "بيغاس" رمزاً للإلهام الشعري.

أمّا في البيولوجيا (وبخاصة علم الجنين)، فتعني كلمة الخَيمَر أصلاً كائناً حياً يتألف من نسج غيرية heterologous، أتت من نوعين حيوانيين بعيدين تصنيفياً عن بعضهما البعض بعداً كبيراً، كالدجاج مثلاً والفأر. ولقد استُعمل تعبير خَيمَر لأول مرة في علم الجنين عام 1921، من قبل "هانز شبيمان" Hans Spemann (1869-1941). كما يمكن للخَيمَر أن يكون على شكل متعضية، تتألف من نمطين خلويين (أو أكثر)، متميزين عن بعضهما البعض وراثياً. ويمكن للخَيمَرات أن تنشأ عفويّاً أو تجريبياً بطرائق متنوعة، بما في ذلك الطفر، أو بامتزاج طلائع الخلايا الدموية في خلال الحمل لتوائم ثنائية الببضة، أو بنقل نسج كائن حي ما إلى جنين المراحل المبكرة لنوع آخر ذي نمط جيني مغاير. وهذه هي الحالة التي نحن بصددّها. وتوجد في البيولوجيا أنماط عديدة من الخَيمَرات، أهمّها الخَيمَر الغيري (نسج من نوعين مختلفين، كالخَيمَر الذي سبق ذكره)، والخَيمَر المماثل (نسج أتت من نوع واحد إنما من نمطين جينيين مختلفين). وبدهي أن تطرح فكرة إنشاء خيمرات غيرية موضوع تخطي حاجز النوع، وما يمكن أن ينشأ عن ذلك من مضاعفات، تتعلق على وجه التخصيص بالجهاز المناعي، الذي لم يسبق له التعرض لمثل هذا الاختراق. فالأمراض التي تتخطى حاجز النوع، يمكن أحياناً أن تكون بصورة خاصة مدمرة، ذلك أن الجهاز المناعي للمضيف لا يكون مهياً لمواجهة هذه العوامل الممرضة الجديدة. وكمثال على ذلك، نذكر أنه يعتقد على نطاق واسع أن وباء النزلة الوافدة الإسبانية، الذي أودى بحياة الملايين عام 1918، نتج عن فيروس النزلة الوافدة الطيري، الذي اخترق حاجز الصف (وليس النوع فحسب)، وانتقل إلى الإنسان، الذي لم يسبق لجهازه المناعي أن تعرض له (وهذا ما يحدث بالضبط حالياً بما يسمى بالنزلة الوافدة - أنفلونزا - الطيور). وتاريخ الحروب البيولوجية لا يخلو من أمثلة واضحة على ذلك.

لقد أصبح موضوع الخلايا الجذعية الجنينية البشرية مثيراً للجدل، وأحياناً سيئ السمعة بسبب إمكان تشكيل خَيمَرات، تتألف من خلايا جذعية بشرية وأجنة من ثدييات أخرى. ففي مثل هذه الحالة، يصعب رسم خط واضح بين خلايا جنين الإنسان والإنسان نفسه. وكذلك في ما يتعلق بأمر أكثر خطورة؛ ونعني بذلك تمييز الإنسان عن الحيوان. فالخلايا الجذعية الجنينية البشرية، تستطيع أن تشكل أنماطاً مختلفة من الخَيمَرات مع أنواع ثديية أخرى، بدءاً من الفأر حتى الشيمبانزي. وعلى الرغم من لأخلاقية هذا النوع من الأبحاث، فقد يتذرع بعض الباحثين أنه إذا كان لا بد من دراسة بيولوجية الخلايا الجذعية الجنينية البشرية، والتجريب عليها، فإن أمر إنشاء هذه الخَيمَرات يصبح ضرورياً. ولا بد من الإشارة إلى أن "جيرمي ريفكين" Jeremy Rifkin الذي يناضل نضالاً عنيداً ضد الهندسة الجينية وحفاظاً على البيئة، تقدم في العام 2005، مع "ستيوارت نيومان" Stuart Newman بطلب (إلى مكتب البراءات الأمريكي) لتسجيل خَيمَر افتراضي (يُرجع إلى الشكل 10.32)، كي يحول مستقبلاً دون أي محاولة لإنشاء خَيمَرات بشرية. إلا أن المكتب رفض الطلب [انظر: Stix, G. Sci. Am. 294 (2), 76 - 83 (2006)].



لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 22، العددان 8/9، أغسطس / سبتمبر (آب/أيلول)، ص. 60-69 (2006).

بناءً على ذلك، قام فريق من جامعة ستانفورد في الولايات المتحدة الأمريكية منذ عام 1988<sup>190</sup> (بغرض دراسة متلازمة عوز المناعة المكتسب - الإيدز)، بإنشاء فأر، كامل جهازه المناعي بشري الأصل. وقام الفريق نفسه، في مرحلة لاحقة، وبالتعاون مع شركة "سليم سل إنكوربوريشن" Stem Cell Inc، التي شارك في تأسيسها الباحث الذي يقود الفريق، باقتراح خلايا جذعية جنينية بشرية في دماغ فأر حديث الولادة بغرض دراسة بعض النواحي الخاصة ببيولوجيا الخلايا العصبية. كما أن فريقاً من جامعة نيفادا، في الولايات المتحدة أيضاً، أنشأ ضائناً بالغاً، احتوت كل نسجه خلايا بشرية. وتصور، في وقت من الأوقات، فريق ستانفورد إنشاء فأر دماغه كلياً بشري<sup>190</sup>. ولكن ما الذي سيحدث إذا ما وُضعت الخلايا الجذعية الجنينية البشرية في جنين الشيمبانزي (الشكل 33.10)؟ وما النتائج التي ستنتج إذا ما كانت نسبة الخلايا البشرية كبيرة. وما الذي سيحدث أيضاً إذا ما تم إنسال breeding هذه الخيّمات في ما بينها، وبخاصة إذا ما تمكنت بعض الخلايا البشرية من أن تتسلل إلى كل من خصية ومبيض هذه الخيّمات؟ إن ما ينتج عن ذلك سيكون رهيباً: تنامي جنين بشري في رحم حيوان أنثى.



الشكل 33.10. صورة شيمبانزي يمسك بقدمه اليسرى - وبمساعدة يده اليسرى أيضاً - جوزة يحاول كسرها بحجر يمسكه بقبضة يده اليمنى. لقد تبين أن جينوم الشيمبانزي يختلف عن جينوم الإنسان أكثر بكثير مما كان يتوقعه الداروينيون. [عن (2006) 396, 46 - 50 Jablonka, E. La Recherche]. ويحث المؤلف القارئ على الرجوع إلى هذا التقرير المفصل الذي نشرته مجلة La Recherche في عددها رقم 396، ص. 30 - 52، عن علاقة الإيمان والدين بالداروينية.





إزاء هذه التجارب والأفكار التي أخذت تنبثق عنها، حرمت كندا (الدولة الوحيدة في ما يتعلق بهذا الموضوع) منذ العام الماضي (2004)<sup>190</sup>، إنشاء أي خيّمات بشرية - حيوانية. ولكن الأكاديمية الوطنية للعلوم في الولايات المتحدة أوصت بالسماح بتشكيل خيّمات من الأنواع الحيوانية كلها تقريباً. وحثت (دون أن تحرم) على عدم أي استعمال للخلايا الجذعية البشرية في الرئيسات الأخرى، أو إدخال خلايا حيوانية في الكيسة الأريمية للإنسان. كما أنها حذرت من السماح بإنسال الخيّمات البشرية - الحيوانية. ونرى أن الخيال الجامح لبعض الباحثين قد يقود إلى نتائج تكون في هذا المضمار أسوأ بكثير من نتائج تجارب الاستنساخ البشري التوالدي، ما لم يهب الرأي العام مطالباً الدول، في أنحاء العالم كافة، بتحريم هذا النمط من التجارب تحريماً صارماً (كما فعلت كندا). وإلا فقد يعود بعض خيّم الأساطير اليونانية ليعيث في الأرض فساداً. ونكون بذلك شوهدنا تشويهاً مرعباً شكل الإنسان، الذي خلق على صورة الله ومثاله، ليكون خليفته في الأرض.

## 10. 7. الطب التخلقي

كما سبق أن ذكرنا غير مرة، فلقد تم عزل الخلايا الجذعية الجنينية البشرية، كما تمت تنميتها في المختبر عام 1998، حيث أدرك الباحثون أهميتها في معالجة عدد كبير من الأمراض التنكسية degenerative. ومنذ ذلك الحين، نشأ فرع جديد من الطب، عرف بالطب التخلقي Regenerative Medicine، الذي يهدف إلى معالجة هذه الأمراض. ومع أن نقي العظم الغني بالخلايا الجذعية استعمل منذ أكثر من 40 عاماً، وأفاد من اغتراسه بالتسريب عشرات آلاف المرضى، الذين كانوا يعانون أمراضاً ولادية مختلفة ذات صلة بالدم أو بالخلايا المناعية، أو أن نقي العظم لديهم تضرر نتيجة المداواة بالأشعة، أو المعالجة الكيميائية للسرطان، وعلى الرغم من أن الجروح والحروق عولجت منذ آلاف السنين بأنواع من المراهم، تحوي في معظم الأحيان مواد طبيعية، بعضها ينشط، على ما يبدو، تكاثر الخلايا الجذعية المجددة في الجلد، وبعضها الآخر يقي من الخمج (العدوى) infection، على الرغم من كل هذا، فإن الأفكار وراء نشوء الطب التخلقي جديدة كلياً. إن التخلق في حال اغتراس نقي العظم بالتسريب، يؤدي إلى تكون مليارات الخلايا الدموية والمناعية يومياً، في حين أن التخلق في حالة الجروح والحروق محدود نسبياً، ويرتبط بعلاقة عكسية مع السطح، الذي يتطلب التخلق. ذلك أن مقدرة الجلد على التجدد، بتكاثر خلاياه الجذعية، محدودة جداً، ومنوطة بدورها، على ما يبدو، باستطاعة خلايا الظهارة - كما سبق أن عرضنا - على الزحف بحركة أميبية، وتغطية السطح المصاب، ذلك أن النسيج الضام يتليف ويوقف النزف.

أمّا الفكرة وراء نشوء الطب التخلقي، فتختلف كلياً، وتقوم على أساس المعالجة بالخلايا الجذعية. ففي الطب التخلقي يطمح كل مختص في حقله - كما ذكرنا غير مرة - إلى معالجة إصابات النخاع الشوكي، والداء السكري، وداء باركنسون، وعوز المناعة، وهلمّ جرّاً. وإذا كان الاستنساخ العلاجي



عملاً لأخلاقياً، والتوالد البكري ينتج خلايا جذعية، يقتصر استعمالها على النسوة اللاتي زودن الخلايا البيضية - وإلا عانت الخلايا الجذعية الرفض المناعي - فلا يبقى أمام الباحثين إلا اللجوء إلى خلايا السائل السلوي، أو الخلايا الجذعية البالغة في جسم المريض نفسه، وتنشيط تكاثرها ضمن الجسم، أو في المختبر، ثم معالجة المريض بها. أو التوصل إلى تقنية، تتم فيها إزالة تمايز بعض الخلايا في البنية المصابة، وحثها على التكاثر، ثم التمايز من جديد كي تجدد الخلايا المتموتة، شريطة أن يتم التحكم بهذه السيرورات الثلاث (إزالة التمايز والتكاثر وإعادة التمايز) تحكماً مبرمجاً وصارماً بغية الحيلولة دون تحول الخلايا، التي أزيل تمايزها، إلى خلايا سرطانية نتيجة الانقسام الفتيلي غير المسيطر عليه. وغني عن البيان، أن الآمال الكبيرة، التي بنيت وتبنى على الطب التخليقي (الخلايا الجذعية) حثت على إنشاء معاهد خاصة بالطب التخليقي، وعلى إصدار مجلات تنشر أبحاث هذا الاختصاص.

وإذا استثنينا خلايا نقي العظم، وخلايا دم الحبل السري، وخلايا السائل السلوي، وخلايا النسيج الشحمي، التي اتضح أنها تحوي كلها مخزوناً كبيراً من الخلايا الجذعية متعددة الإمكان، فإننا لا نعرف الكثير عن الخلايا الجذعية البالغة في النسيج الأخرى. ولكن مما لا لبس فيه أن هذه الخلايا توجد - كما سبق أن عرضنا - في النسيج كافة، ذلك أنها تعوض ذاتياً وفي كل دقيقة ملايين الخلايا الطازجة بدلاً عن الخلايا المستموتة. فإذا ما رغبتنا في تنشيطها كي تعوض، في الطب التخليقي، عن الخلايا المتموتة في الأمراض والإصابات، التي يعالجها هذا الطب، علينا أن نتعرف الإشارات الكيميائية (المتثلة بتفاعل ربيطة - مستقبل)، التي تتحكم بهذه السيرورة؛ عمل قد يستدعي عزل بعض هذه الخلايا، ودراستها في المختبر.

ونذكر، في هذا الصدد، مثلاً، أصبح مألوفاً، ويتعلق بالخلايا العضلية الهيكلية، سبق أن عرضنا إلى أحد جوانبه. ففي إثر عمل عضلي مجهود جداً، تتمزق تمزقاً صغيراً بعض الألياف العضلية في العضلات، التي قامت بهذا الجهد العنيف. ويفترض أن معظمنا عانى ذلك، واستشعر ألماً شديداً واخزاً في مناطق معينة من تلك العضلات. إن الألياف - الخلايا - العضلية المتمزقة، تشرع في التمثوت. ولكن في أثناء ذلك، ترسل صرخات استغاثة - هو الألم نفسه - إلى الخلايا الجذعية في المناطق المجاورة، وحتى في المناطق البعيدة، معبئة إياها كي تنقسم إلى نوعين من الخلايا: خلايا كبيرة الحجم تبقى جذعية؛ أي تحتفظ بجذوعيتها. وخلايا صغيرة الحجم تشرع بالتمايز، لتحل مكان الخلايا المتمزقة (التموتة). ويفترض أن تتم السيرورة نفسها (دون أن نستشعرها) في نسيج أعضائنا كافة، والدماغ في مقدمتها. ففي هذه النسيج - كما سبق أن أشرنا - تستموت في كل ثانية (يقدر أن ملايين الخلايا تستموت في الدماغ في الدقيقة الواحدة)، أعداد كبيرة من الخلايا، وتقوم الخلايا الجذعية بالتعويض عنها. إن أولى مهام الطب التخليقي، تتمثل في تعرف هذه الإشارات (التفاعلات التي ينجزها ترابط ربيطة بمستقبل). ولقد تم مؤخراً عزل بروتين، أُعطي الاسم دلتا  $\delta^{187}$ ، يستطيع إعادة بناء النسيج العضلي في الفأر.



وفي مسعى لتجدد الألياف العضلية، نجح الباحثون في الماضي في إحداث هذا التجدد في الحيوان بمعالجات جينية تجريبية، تم فيها إعطاء بروتين غير عضلي، يعرف بعامل النمو - 1 شبيه الأنسولين (IGF-1, insulinlike growth factor-1). [إن عوامل النمو هي بروتينات ذات كتل جزيئية نسبية (Mr) relative molecular mass منخفضة (قاربة 12 كيلو دالتون). لقد تم حتى الآن تعرف ما يزيد على أكثر من 250 منها. تكون دائماً كثنائيات قُسيم dimere؛ أي إن كل جزيئين يعملان معاً كبنية واحدة. وتعمل ثنائيات القُسيم هذه كمعامل انتساخ؛ أي ترتبط بالمحضر كي تسرع انتساخ الجين من قبل الإنزيم بوليمراز [RNA]. وكان نجاح التجربة آفة الذكر بahrأ لدرجة أنها أثارت مخاوف البعض في أن يستعمل الرياضيون IGF - 1 كمنشط عضلي. ويستثير هذا البروتين فاعلية الخلايا الجذعية من جهة، ويعبئ، في حال تضخيم فعله - بزيادة الجرعة المستعملة - خلايا جذعية بعيدة عن منطقة الإصابة من جهة أخرى. ويرى بعض الباحثين أنه عوضاً عن اغتراس خلايا جذعية في المنطقة المصابة من القلب - في حال الهجمة القلبية - فإن إعطاء جرعة من IGF - 1، يؤدي إلى الشروع بتصليح المنطقة المصابة من قبل الخلايا الجذعية الجائلة أصلاً في الدوران، أو تلك المختبئة داخل النسيج العضلي القلبي نفسه. ويمكن لهذه المقاربة أن تعمل أيضاً - كما يعتقد بعض الباحثين - في أي نسيج أو عضو مصاب، شريطة أن يتعرف الباحثون بالإشارات الصحيحة، التي تعبئ الخلايا الجذعية المطلوبة. ويصبح الطب التخلقي عندئذ مجرد حث الجسم على تصليح النسيج أو العضو المصاب ذاتياً ومن الداخل، دون الحاجة إلى اللجوء إلى اغتراس خلايا جذعية من خارج الجسم. إنه الطب التخلقي الفاعل active، وليس المنفعل passive. وتذكر هذه الطريقة في المعالجة برفع مستوى فاعلية الجهاز المناعي بالتمنيع الفاعل عن طريق حقن العامل الممرض ذي الضراوة (الفوعة) المخففة؛ أي المُضعفة في الجسم مباشرة. فيقوم الجهاز المناعي بتعبئة خلايا، وبتركيب أضداد، تقضي على العامل الممرض إذا ما هاجم الجسم ثانية. فهذا دفاع فاعل من داخل الجسم ومن ذاته. ويختلف عن رفع هذا المستوى بالتمنيع المنفعل عن طريق حقن المصل الضدي (الضد)، الذي تم تحضيره في الحصان مثلاً. فإذا ما تم تعرف الإشارات، التي تسبب تعبئة الخلايا الجذعية البالغة الصحيحة الموجودة أصلاً في النسيج أو العضو المصاب تعرفاً دقيقاً، فإن الطب التخلقي يصبح بمنأى عن أي من المجازفات التي سبق أن عرضنا لها، وبخاصة الرفض المناعي، ويغدو العلاج الأمثل لعدد كبير من الأمراض التنكسية.

ونعود لنؤكد من جديد ضرورة التعرف الذي لا لبس فيه على الإشارات الكيميائية (تفاعل ربيطة - مستقبل)، التي تسبب تعبئة الخلايا الجذعية البالغة، لتقوم بسيرورة التصليح الذاتي، وتتوقف عن الانقسام تماماً في اللحظة التي يكتمل فيها التصليح. ذلك أن أبحاثاً حول الخلايا الجذعية البالغة تمت مؤخراً، أوضحت أن هنالك صلة ما بين تعبئة (انقسام) هذه الخلايا بغرض التصليح، وبين أنواع معينة من السرطان. فهنالك حالة واحدة على الأقل من ابيضاض (سرطان) الدم، نجمت عن الخلايا الجذعية لِنقي العظم. ويشتهر الباحثون الآن أن أنواعاً معينة من سرطان الثدي والمعدة والدماغ قد استثيرت





بسبب انقلاب الخلايا الجذعية - التي تكون عادة هاجعة - إلى خلايا سرطانية. لذلك يصبح حيويًا جدًا تعرف الإشارات ليس التي تعبئ الخلايا الجذعية البالغة فحسب، بل أيضاً الإشارات، التي توقفها عن الانقسام، من أجل ألا تتحول إلى خلايا سرطانية.

أمّا في ما يتعلق بإزالة تمايز الخلايا المتميزة لتصبح خلايا جذعية (جنينية)، وانقسام هذه الخلايا عدداً مبرمجاً من المرات، ثم تمايزها من جديد لتصلح الإصابة، فإننا لا نكاد نعرف عن هذه السيروورات الثلاث (سيروورات التصليح الذاتي من داخل الجسم) شيئاً. وعلينا أن نذهب إلى الضفدع المذنب (السلمندر مثلاً)، ونعرف منه بدقة الإشارات الكيميائية، التي تستعملها خلاياه عندما تجدد الطرف. إنه طراز تجريبي مطوّع، درسه المختصون في علم الجنين دراسات نسيجية وخلوية مسهبة، ولم يتبق على الكيميائيين الحيويين والبيولوجيين الجزيئيين، إلا تعرف الإشارات الكيميائية، التي يستعملها في البرمجة ذات الدقة المذهلة لهذه السيروورات الثلاث (إزالة التمايز والانقسام والتمايز). وقد يكون من المفيد أن يبدووا بتعرف الإشارات التي تجعل خلايا الظهارة، تمتد زاحفة بحركة أميبية، لتغطي سطح منطقة القطع، تماماً كما لاحظنا نحن في ترميم البؤرة الالتهابية في ظهر الأرنب<sup>188</sup> الناتجة عن تمنيعه بمستضد مُحْتَوٍ على مساعد فروند التام (\*).

## 10. 8. مستقبل الخلايا الجذعية وأخلاقياتها

### 10. 8. 1. مستقبل الخلايا الجذعية

كما سبق أن ذكرنا في مطلع هذا الفصل، فإن معظم الباحثين في نطاق الخلايا الجذعية يرى في هذه الخلايا العلاج السحري لعدد من الإصابات أو الأمراض المستعصية، عرضنا لها غير مرة (كإصابات النخاع الشوكي المسببة للشلل، وداء باركنسون، والداء السكري، ومتلازمات العوز المناعي الولادي، وهلمّ جرّاً). كما أن بعض الباحثين، وجميع المستثمرين، يرون فيها سبيلاً عريضاً لتسجيل عدد كبير من براءات الاختراع، ومن ثم فإن الخلايا الجذعية هي عملياً منجم من ذهب، ستسابق إلى استغلاله شركات الخلايا الجذعية ومعاهدها، إنما تحت شعار شفاء المرضى، والحرص على صحة الإنسان. فالتحالف غير المتكافئ لرأس المال مع العلم أمر لا بد منه لإقامة معاهد خاصة بأبحاث الخلايا الجذعية، وحمى البحث عن الذهب البشري عمت العالم كله تقريباً، من غربه إلى شرقه. وكان لابد، والأمر كذلك، أن يدخل نموذج paradigm الخلايا الجذعية ضمن أزمة البيولوجيا المعاصرة، التي سنعرض لها في الفصل التالي (الفصل الحادي عشر). نحن ندرك جيداً أن إجراء

\* مساعد فروند التام complet Freund adjuvant هو مزيج من مسحوق المتفطرة mycobacterium، والزيت المعدني، والمحلول المائي للمستضد. يستعمل لدعم تمنيع الثدييات، حيث يستثير مسحوق المتفطرة في موقع الحقن استجابة التهابية عنيفة، يتوارد إليها الدم بغزارة، ويمكن أن تأخذ شكل حفرة عميقة في ظهر الأرنب مثلاً. أمّا الزيت المعدني، فيشكل مع المسحوق المائي للمستضد حويصلات صغرية، تحرر المستضد ببطء.





الأبحاث في البيولوجية الجزيئية (الجينومات والبروتيومات)، وفي المعالجة الجينية، والاستنساخ، والخلايا الجذعية، وغيرها، مكلف جداً، بسبب الكلفة الباهظة للتجهيزات والكواشف الضرورية لإجراء هذه الأبحاث. ولا بد من توفير المال اللازم لإقامة هذه المختبرات ولتجهيزها، مع العلم بأن تفاوت كلفة الفكر العلمي المتمثل بالباحث ليس كبيراً، شأنه شأن باحثي الفروع العلمية الأخرى، وليس بحد ذاته باهظاً في ما يتعلق بالباحثين من غير حملة جائزة نوبل خاصة. إن ما يقلق في موضوع هذا التحالف غير المتكافئ لرأس المال والعلم (تحالف القوي مع الضعيف)، أن الاستثمار سيخضع في النهاية لقوانين الاقتصاد، التي يكون ههما الأساسي عادة زيادة أكبر فأكبر في نسبة الأرباح، فيصح العلم تابعاً لمتحول هو رأس المال، وشفاء المرضى وصحة الإنسان تنحسران لتصبحا هامشيتين. والقلق يزول إذا ما أتى التمويل من المال العام، أو من هبات غير مشروطة.

إن مستقبل الخلايا الجذعية - مثله مثل فروع العلم الأخرى - رهن إذاً بطبيعة تمويل أبحاث هذه الخلايا، وبنسبة رأس المال العام إلى رأس المال الخاص. هذا من جهة، ومن جهة أخرى رهن بموقف الحكومات التي تُشرع لهذه الأبحاث، وبموقف الباحثين في ما يتعلق بأخلاقية ما يقومون به من أبحاث. ولكن يمكن القول عموماً: إن الباحثين يتجهون إلى حيث يوجد المال. ومما يؤسف له، أن عدداً كبيراً من الباحثين، يتسابق، بمبادرة شخصية، إلى تأسيس شركات، تستثمر نتائج أبحاثهم، ولا يتركون ذلك للجامعات والمعاهد، التي يعملون فيها والتي كانت وراء التوصل إلى هذه النتائج. أمّا في ما يتعلق بالحكومات، فلا يوجد إجماع حول مصدر الخلايا الجذعية (جينية أم بالغة)، ولا حتى في الأمم المتحدة، كما سبق أن عرضنا لذلك.

وفي حين أن الإدارة الأمريكية الحالية جعلت من موضوع الخلايا الجذعية قضية سياسية انتخابية، وحرّمت اشتقاق خطوط هذه الخلايا، الذي يمول بأموال فدرالية، بدءاً من شهر آب (أغسطس) 2001، خصصت ولاية كاليفورنيا ثلاثة مليارات (ويمكن أن تصبح أكثر من ذلك) لأبحاث الخلايا الجذعية في السنوات العشر المقبلة<sup>191</sup>. وحذا عدد قليل آخر من الولايات حذو ولاية كاليفورنيا، إنما بمبالغ أقل بكثير. كما أن تمويل الاستنساخ بأموال خاصة غير محظور رسمياً في أي من الولايات الخمسين. ولقد أصدرت المملكة المتحدة تشريعات تجيز الاستنساخ العلاجي، وكذلك السويد وكوريا الجنوبية وسنغافورة والصين. في حين أن دول الاتحاد الأوروبي والبرازيل وأستراليا حرّمت الاستنساخ العلاجي، ولكن سمحت باشتقاق خطوط خلوية جذعية من الأجنة التي تبقى نتيجة الإخصاب في الزجاج<sup>192</sup> (IVF). لقد أجازت مؤخراً (عام 2007) حكومة المملكة المتحدة للنسوة بيع بيوضهن بمبلغ يقرب من 400 دولاراً أمريكياً للبيضة الواحدة.

وتمثل الصين حالة جديدة بالاهتمام. ففي حين أن معظم المختبرات التي تجري أبحاثاً على الخلايا الجذعية تركز اهتمامها على الخلايا الجذعية الجينية المشتقة إمّا من الأجنة التي تبقت نتيجة الإخصاب في الزجاج، أو من أجنة الاستنساخ العلاجي، فإن الصين توجه أبحاثها باتجاه الخلايا





الجدعية البالغة، والإفادة منها في المعالجات السريرية. ويرى البعض أن الصين تخطت الدول الأخرى في هذا المضمار، وخاصة في ما يتعلق بالمعالجات التي تعتمد على الخلايا العصبية لمرضى يعانون إصابات مفتوحة في الرأس. ويعتقد كثير من الباحثين في الغرب أن المناخ العلمي لأبحاث الخلايا الجذعية أكثر مرونة في الصين خصوصاً، وفي آسية عموماً<sup>193</sup>.

وتوجد حالياً في الولايات المتحدة وحدها أربع شركات رئيسة<sup>194</sup>، تقود أبحاث الخلايا الجذعية، وتتخصص بها. وتأتي في مقدمة هذه الشركات الأربع ES International (العالمية للخلايا الجذعية الجنينية). وتطمح هذه الشركة إلى تحريض الخلايا الجذعية لتشكيل جزر لانغرهانس البنكرياسية المفروزة للأنسولين. والشركة الثانية هي "جيرون" Geron، التي تخطط لاستعمال الخلايا الجذعية لتصليح إصابات النخاع الشوكي. وتركز الشركة الثالثة، وهي ACT (Advanced Cell Technology)، أبحاثها على الخلايا الجذعية الجنينية. لقد نشرت هذه الشركة أول بحث عن أول جنين بشري مستنسخ عام 2001، ووصل جنين واحد فقط مرحلة الخلايا الست من أصل 93 تجربة (لقد سبق أن عرضنا لهذا الموضوع غير مرة). والشركة القيادية الرابعة هي Stem Cell Sciences (علوم الخلايا الجذعية). وتطمح هذه الشركة إلى تسويق الخلايا الجذعية أولاً، ثم تسويق طرائق علاجية، تستعمل فيها هذه الخلايا. ولقد بلغ في شهر حزيران - يونيه - 2005 مقدار ما هو مخصص من الأموال العامة لأبحاث الخلايا الجذعية في الدول التي تتوافر معلومات منشورة عنها، أقل من مليار دولار؛ أكثر من النصف خصص من قبل الولايات المتحدة. وتستثمر الشركات الخاصة قرابة 360 مليون دولار في أبحاث الخلايا الجذعية. كما أن خمس ولايات أمريكية، خصصت ما يقرب من 4 700 مليون دولار لهذه الأبحاث غير المقيدة بالإنفاق الفدرالي<sup>195</sup>. وبالنظر إلى أن معظم الإنفاق يتم في الولايات المتحدة الأمريكية، فإن رأس المال الخاص سيحدد في النهاية طبيعة الأبحاث التي ستجري على الخلايا الجذعية، وسيوجه مسارها. ومع أننا نعتقد أن معظم هذه الأموال سيستعمل لتمويل أبحاث تطبيقية، يمكن أن تفضي إلى براءات اختراع، علينا أن نؤكد أن فهم سلوك الخلايا الجذعية، وتعرف الإشارات الكيميائية، التي تتحكم بهذا السلوك يتطلب إجراء الكثير من الأبحاث الأساسية. ونعتقد أيضاً أن مبالغ ضئيلة ستنفق على أبحاث تتناول الخلايا الجذعية البالغة، وذلك في ما يتعلق بعزلها وتنميتها واستعمالها سريرياً (كما يتم في الصين مثلاً)، هذا على الرغم من أن هذه الخلايا، وخلايا السائل السلوي والنسيج الشحمي والحبل السري تستحق، في رأينا، إنفاقاً سخياً، وجهداً كبيراً كي تحل محل الخلايا الجذعية الجنينية.

## 10. 8. 2. أخلاقيات الخلايا الجذعية

بناء على ما تقدم، وعلى ما عُرض من خلال فقرات هذا الفصل، فلقد أصبح جلياً أن رأينا في ما يتعلق بأخلاقيات الخلايا الجذعية، يتلخص - كتأكيد لما سبق - بما يلي:

أولاً. تحريم الاستنساخ البشري العلاجي مهما كانت المبررات (وهذا يعني، بطبيعة الحال، تحريم الاستنساخ البشري التوالدي).



ثانياً. تحريم قتل الأجنة التي تبقى نتيجة الإخصاب في الزواج (IVF) بحجة الحصول منها على الخلايا الجذعية الجنينية. وإجراء أبحاث صارمة على مدة بقاء هذه الأجنة مجمدة في الآزوت السائل، ومحتفظة بكامل "صحتها"، كي تستعمل من قبل أزواج عقيمين وذلك في ما يتعلق بتشكيل كل من البيوض والنفطاف، ويرغبون في الإنجاب.

ثالثاً. تحريم تجارب التوالد البكري الصناعي البشري في أي ظرف من الظروف.

رابعاً. تخصيص الأموال اللازمة لدراسة الخلايا الجذعية البالغة في ما يتعلق بالإشارات الكيميائية - الفيزيائية التي تتأثر بها، وفي ما يتعلق بالحصول عليها، وتنميتها في المختبر، واستعمالها سريراً في المعالجات كافة، إذ تصبح هي وحدها، مع خلايا السائل السلوي، موضوع الطب التخلقي. وبذلك نصون للجنين البشري قدسيته، وللمريض كرامته، ونحقق له شفاء لا ينطوي على رفض مناعي.

خامساً. تحريم استعمال الخلايا الجذعية البشرية في إنشاء أي نوع من الخيمرات مهما كانت.

ولكن تبين مؤخراً أن أصل أنواع السرطان كلها إنما يرجع، في ما يبدو، إلى الخلايا الجذعية الموجودة في النسيج كلها. وقد ينجم ذلك عن العمر المديد لهذه الخلايا. [انظر Clarke, M. F. and Becker, M. W. Sci. Am. 295 (1), 52-59 (2006)]. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، وستنشر في خلال هذا العام (2007) في "مجلة العلوم" (الكويت).

كما اتضح من أبحاث كثيرة أُجريت في العام 2006 أن الخلايا الجذعية الجنينية، التي تم توجيه تمايزها إلى خلايا عصبية، ثم أُغتريت في "المادة السوداء" (انظر المرجع 4؛ الشكل 28.9؛ ص. 395) لأدمغة الفئران والجرذان التي أُحدث فيها تجريباً مرض باركنسون، قد سببت الشفاء من هذا المرض، ولكن سرعان ما تحول بعض هذه الخلايا المغترسة إلى خلايا سرطانية. وتجري حالياً أبحاث على الخلايا الجذعية البالغة (المأخوذة من البالغ)، وعلى خلايا السائل السلوي الذي يحيط بالجنين، وعلى خلايا الحبل السري، وخلايا النسيج الشحمي؛ على أمل ألا تجابه المصير نفسه.









## الفصل الحادي عشر

### أزمة البيولوجيا المعاصرة

#### 11. 1. مقدمة عامة

يجمع العاملون في الوسط العلمي والمتنورون من العامة على أن النصف الثاني من القرن الماضي، يشكل مع بداية هذا القرن مدخل البيولوجيا الجزيئية - ومن ثم العلوم الطبية والصيدلانية، وعلوم الصحة عامة - إلى العصر الذهبي. ففي 25 نيسان (أبريل) من العام 1953، تم اكتشاف بنية DNA، وتقديم تفسير لآلية التضاعف الخلوي، وتوالد الأحياء، ومن ثم لآلية نقل المعلومات الوراثية من جيل لآخر. وبعد ما يقرب من عشرين عاماً تقريباً من ذلك التاريخ، تم ابتكار تقنية DNA المأشوب أو الهندسة الجينية (وليس الوراثية) بالإفادة من صلابة حلزون DNA المزدوج من جهة، ومن خصائص إنزيمات التقيد من جهة أخرى. وفي إثر ذلك، أنجزت الهندسة الجينية بسرعة مشاريع تحويل الكائنات الحية - الحيوانية والنباتية منها - تحويلاً جينياً. وفي مطلع العام 1997، تم استنساخ "دولي بارتون" النعجة ذائعة الصيت. وفي أواخر القرن المنصرم (عام 1998)، عزل العلماء لأول مرة الخلايا الجذعية البشرية من جنين مرحلة الكيسة الأريمية، وانكبوا على دراستها. وتم في مطلع هذا القرن (في 26 حزيران - يونيه - 2002)، الإعلان عن سلسلة معظم الجينوم البشري، وتم تعرف عدد كبير من جينات الإنسان. وتم حتى نهاية العام 2005 تعرف معظم الجينات البشرية التي كان مفاجئاً ألا يزيد عددها على 24 ألف (23 688) جين. كما اتضح حجم الخطأ الكارثي بالتركيز خلال قرن من الزمن تقريباً على هذه الجينات (التي تشكل النمط الجيني والمُرمّزة للبروتينات التي تمثل النمط الشكلي)، التي تمثل أقل من 1.5 في المئة من كمية DNA خلايانا، وإهمال دور بقية التسلسلات الأخرى والهستونات. وأنجزت حتى الآن سلسلة جينومات مئات الكائنات الحية (أكثر من 350 كائن حي، معظمها من الجراثيم)، والسلسلة مستمرة، ذلك أن التقنية أصبحت روتينية، وعلى ماكينات السلسلة ألا تتوقف. وترافق ذلك مع تقدم هائل في التقانات البيولوجية والطبية، فصممت أجهزة ذات دقة عالية (نانوية المستوى)، وأضحت معارفنا





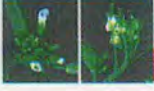
بوظائف الجسم البشري ذات عمق أكبر، وغدا فهمنا لآلية حدوث كثير من الأمراض ذات بعدٍ مثير للإعجاب. إنه تقدم في المعرفة النظرية والتطبيقية مذهل حقاً. حتى إن تقانة التجهيزات والطرائق تجاوزت معارف الباحثين العاديين. إنه فعلاً بداية العصر الذهبي للبيولوجيا الجزيئية.

يبدو أن هذا المدخل إلى العصر الذهبي للبيولوجيا، حمل في ثناياه إشكالات، لا بل أزمات حقيقية، قلة من البيولوجيين ترغب في رؤيتها على حقيقتها. كما أن أبعادها الأخلاقية والإنسانية لم تتضح فعلاً إلا على نحو غامض، وللأسف فقط - ممن أنعم النظر بموضوعية ملتزمة - في ما رافق هذا التقدم المذهل من تحول في علاقة الباحث خاصة، والإنسان عامة بالعلم وبالمعرفة. إن بريق الاكتشافات المذهلة، ووهج الاختراقات في تخوم المعرفة البشرية، وكذلك التأثير الساحق لوسائل الإعلام - وبخاصة المرئية منها - وفعل سوق الأسهم المالية في تفكير إنسان المجتمعات الاستهلاكية، الذي لا يكرس إجمالاً من الوقت للتأمل والتبصر إلا النزر اليسير، إن هذه السيورورات، وأخرى غيرها، حجبت، على ما يبدو، الأزمات التي نحن بصدددها. ويمكن القول عموماً إن هذا التقدم في معارف الإنسان، انطوى على نوعين من الأزمات: الأول منها عام، ويتناول العلوم كافة، وجذوره قديمة قدم العلم نفسه، إنما تفاقم الآن بسبب ضخامة حجم المعرفة. ونطلق على هذا النوع الأول من الأزمات: ظاهرة "طغيان العقيدة العلمية". والنوع الثاني يكاد يكون خاصاً بالبيولوجيا المعاصرة وبعلم الصحة. إنه خاص بنوع المفاهيم التي أخذت تسيطر على تفكير معظم أفراد المجتمعات الاستهلاكية؛ مجتمعات الطراز الواحد؛ مجتمعات العولمة. ونطلق على هذه الظاهرة اسم "التحالف غير المتكافئ بين رأس المال والبيولوجيا". وبالمقابل فإننا سنحاول البرهان على صحة نظرية التطور الموجه ذي المعنى، التي تنطوي على مفهوم جديد للتطور، وعلى منظور مبتكر للبيولوجيا المعاصرة، قد يجنبانها أزمات الفكر؛ فكر العولمة والمجتمعات الاستهلاكية والشهوة الجامحة للثروة؟ أي الفكر المادي المرضي.

## 11. 2. طغيان العقيدة العلمية

يمكن للافتراضات أن تكون خطرة، وبخاصة في ما يتعلق بالعلوم. فهي تبدأ عادة بتقديم التفسيرات الأكثر معقولة وكفاية من حيث الظاهر. وعندما لا يكون بالإمكان اختبار حقيقة هذه التفسيرات اختباراً مباشراً، وعندما لا تكون عيوبها واضحة، غالباً ما تتغير تدريجياً إلى مقالات إيمانية. وتُفسر الملاحظات المستجدة على أن تتلاءم معها. ولكن في النهاية، وعندما يصبح حجم المعلومات مربكاً، ولا يثبت أمام التمهيص، فإن على العقيدة أن تنهار كلياً. فالعقيدة العلمية scientific dogma، كما نعرفها هنا، هي نظرية أو مبدأ أو حتى قانون علمي، تم اكتشافه، أو تمت صياغته في مرحلة ما من مراحل تاريخ العلم. إن تطور العلم برمته قام على هذه الظاهرة؛ المنطق والأساس الطبيعيين لكل تقدم علمي. وإذا استثنينا - بطبيعة الحال - ما يعرف بالثوابت الطبيعية natural





constants، كالثقالة gravity (الثاقل gravitation)، وسرعة الضوء celerity (light velocity)، وثابتة بلانك Planck's constant (أي  $6,265 \times 10^{-27}$  إرغ ثانية؛ تساوي أيضاً نسبة طاقة الفوتون إلى تواتره. أو أن طاقة الفوتون تساوي ثابتة بلانك جداء سرعة الضوء - 299 792.458 كيلو متر / ثانية - مقسوماً على طول الموجة). وإذا استثنينا أيضاً ثوابت أخرى عديدة ذات علاقة بالقوى الأربع (الثقالة، والقوتان النوويتان القوية والضعيفة، والقوة الكهرومغناطيسية؛ الخالدة كلها في متصلة continuum المكان - الزمن)، التي تقوم عليها قوانين العلم. إذا استثنينا إذاً كل هذه الثوابت، فإن على كل عقيدة علمية، أن تنحسر جانباً بعد أن تؤدي دورها، وحالما تُكتشف، أو تُصاغ، عقيدة أكثر دقة وتقدماً. أو أن تندثر كلياً، إذا ما تم البرهان على عدم صحتها. ويحدث طغيان العقيدة العلمية عندما تنطوي في بنيتها على خطأ ما غير جلي، ويكون الفكر العلمي على درجة من التعصب لهذه العقيدة - لأسباب فلسفية، أو اجتماعية، أو حتى سياسية - بحيث يُطمس هذا الخطأ. إن ظاهرة طغيان العقيدة العلمية غير نادرة في تاريخ تطور العلوم. كان ثمنها أحياناً باهظاً، وعرقلت دائماً مسيرة التقدم العلمي. وليست الأمثلة القليلة التالية سوى شواهد قبور على بعض أشكال هذه الظاهرة.

لا أذكر تماماً أين قرأت فكرة تقول ما معناه: "إن جودة فلسفة أرسطو Aristotle (322-384 قبل الميلاد)، توازي رداءة فيزيائه". ومع أن البعض [كالبيولوجي الجزيئي "ماكس ديلبرك" Max Delbürk (1906-1981)، الذي فاز هو نفسه بجائزة نوبل للطب أو الفيزيولوجيا عام 1969]، يرى أنه لو أن منح جائزة نوبل، يشمل الأموات، لفاز بها حتماً "أرسطو"؛ لأنه عندما كان يُسأل مثلاً: هل البيضة أولاً أم الدجاجة؟ كان يجيب إنَّ بيضة الدجاجة، أو جوزة البلوط، تحوي في داخلها مشروع مخطط تصميم الدجاجة، أو شجرة البلوط. ففي ما يتعلق بـ "ديلبرك"، حتى ولو كان مازحاً، فإن "أرسطو" اكتشف DNA ووظيفته قبل أكثر من 2 200 عام من الاكتشاف، الذي تم عام 1953 من قبل "روزاليند فرانكلين" و "موريس ويلكينز" و "واتسون" و "كريك".

ولكننا نرى أن بعض نظريات "أرسطو"، ودعماً من قبل بعض الحكومات بقوانين، شرعتها من أجل ذلك، واستمرت في بعض الدول الأوروبية حتى أواخر القرن التاسع عشر، كبلت العلم لقرون طويلة بقيود، كلف نزاعها مسيرة التقدم العلمي زمناً وجهداً طويلاً. بالإضافة إلى أن بعض العلماء، ضحوا بأنفسهم بسبب معارضتها. ونلمح هنا إلى نظرية مركزية الأرض Geocentric Theory، التي تقول إن الأرض هي مركز الكون، تحيط بها، وتدور حولها ثمان سماء (كرات)، هي: القمر والشمس والنجوم كلها والكواكب الخمسة، التي كانت معروفة آنذاك؛ أي عطارد والزهرة والمريخ والمشتري وزحل. ومع أن "أرسطو"، كان أول من تحدث عن هذه النظرية، إلا أن صياغتها بشكلها الذي عُرفت به في ما بعد، تمت على يد الفيلسوف والرياضي وعالم الفلك "كلوديوس بطليموس" (بتوليموس) Claudius Ptolemaeus، الذي عاش في الإسكندرية بمصر في القرن الثاني قبل الميلاد. ولم يجرؤ أحد على معارضة هذه النظرية إلا بعد أكثر من 1500 عام، عندما برهن "نيكولاس كوبرنيكوس -

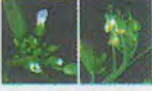




كوبرنيك - (1473 - 1543)، ثم يوهانس كبلر - (1571-1630)، و "غاليليو غاليلي" Galileo Galilei (1564-1642)، على عدم صحة هذه النظرية، ووضعوا نظرية مركزية الشمس Heliocentric Theory، التي تبرهن على أن الشمس هي مركز "الكون"، وأن الأرض هي التي تدور حول الشمس، وليس العكس. ولكن الفيلسوف والرياضي "جيوردانو برونو" Giordano Bruno (1548-1600)، أحرق حياً في إحدى ساحات روما في 16 تموز (يوليو) 1600، بسبب معارضته نظرية مركزية الأرض، على الرغم من إيمانه العميق بالكاثوليكية. وأُقسر "غاليلي" على الإقامة الجبرية في منزله مدة 26 عاماً؛ أي منذ عام 1616 حتى وفاته. وكان يمكن له أن يلقي مصير "برونو" لولا صداقته لشخصيات نافذة في الفاتيكان.

وتجسد نظرية التولد العفوي spontaneous generation المثال الثاني لطغيان العقيدة العلمية المترتبة. وترى هذه النظرية التي وضعت أسسها مدرسة أثينا، التي كان يتزعمها "أرسطو"، أن الكائنات الحية، تنشأ من مواد لا حية. فالديدان تتولد من الطين، ويرقات الذباب تتكون من اللحم المتفسخ، وهكذا. وبقيت هذه النظرية سائدة بمنظورها البدائي حتى برهن "فرنسيسكو ريدي" Francesco Redi (1626-1697)، و "لازارو سبالانزاني" Lazzaro Spallanzani (1729-1799)، وأخيراً "لوي باستور" Louis Pasteur (1822-1895) على عدم صحتها. ومع أن صياغة النظرية لم تكن دقيقة بما يكفي (لأننا نعرف الآن أن الحياة نشأت أساساً من جزيئات لا حية)، فإن طغيان أفكار مدرسة أثينا حجب جانباً علمياً مهماً من العلوم اليونانية نفسها، حتى تلك التي سبقت تلك النظرية. فلو قرأ "أرسطو" أو تلامذته قراءة صحيحة ومعمقة شعر "هوميروس" Homer؛ أي ملحمتي "الإلياذة" Iliade (أو الإلياذة)، و "الأوديسة" Odyssey (أو الأوديسة)، اللتين كتبهما "هوميروس" على الأقل قبل أربع مئة عام (عاش هذا الشاعر الكبير في الألف التاسع أو الثامن قبل الميلاد) قبل أن توضع هذه النظرية، لتبينوا بوضوح أنه لا وجود لظاهرة التولد العفوي، مع العلم بأن "أرسطو"، كما قيل، كان شديد الإعجاب بـ "هوميروس" وبهاتين الملحمتين (اللتين يعتبرهما كثرة من النقاد بأنهما أعظم ما كتب في الأدب العالمي)، وكان "أرسطو" يحملهما في ترحاله باستمرار. عاش "هوميروس" في آسية الوسطى، ودون في ملحمة الإلياذة (من Ilone مدينة طروادة Troy)، وقائع المئة يوم الأخيرة من حرب طروادة، التي استمر حصارها ما يزيد على تسع سنوات، حيث تم بعد ذلك الاستيلاء عليها بالخدعة (بوساطة حصان طروادة، حيث أصبح هذا التعبير مرادفاً للخدعة)، ونهبها وحرقها. وحصان طروادة، كما هو معروف، حصان خشبي، هائل الحجم، بناه اليونانيون الآخيون المهاجمون، عندما يسوا من اختراق أسوار طروادة، واختبأ فيه قسم من جيشهم، ثم تركوه على أبواب المدينة، وأعطوا الانطباع بإبحار سفنهم في عرض البحر، وكأنهم عائدون إلى ممالكهم وإماراتهم. كما دون في ملحمة الأوديسة الأحوال والمحن التي واجهها المقاتل "أوديسيوس" Odusseus (أو "يوليس" Ulysse)، ملك إيثاكا Ithaca، وصاحب فكرة حصان طروادة، في أثناء عودته - بعد حرق طروادة - إلى مملكته وزوجته وابنه. ويقول





"هوميروس" إنه في أثناء غياب "أوديسيوس" (يوليس) عن مملكته مدة عشرين عاماً (أكثر من عشر سنوات أمضاها في حصار طروادة، وأكثر من عشر سنوات قضها عائداً إلى إيتاكا مع رجاله - بحارته الأوفياء - كلها تقريباً محن وأهوال وضياح. لذا، فإن تعبير "أوديسة"، أصبح مرادفاً لأي رحلة عذاب في سبيل أمر ما). في أثناء هذا الغياب الطويل إذاً، جاء عدد كبير ممن يطمحون إلى خطبة زوجته "بينيلوب" Penelope. وسكنوا القصر الملكي، وعاثوا فيه فساداً، يأكلون من خيراته، ويشربون من زقاقه. حاول ابنه "تليماكوس" Telemachus، أن يطردهم من القصر - ولم يكن قد بلغ السادسة عشرة - عن طريق مجلس شيوخ إيتاكا، فلم يستطع إقناع المجلس بذلك، حيث إن الجميع كان يعتقد أن "يوليس" قد هلك لا محالة، ولن يعود إلى مملكته. فأبحر "تليماكوس" بمساعدة "أثينا" Athena، ابنة "زيوس" Zeus ملك آلهة "الأولمب" Olompes، وإلهة الفكر والفنون والعلوم والصناعة، سعيًا في طلب معلومات عن والده من الملوك الآخيين، الذين حاصروا معه طروادة، ولكن دون جدوى. أمّا الزوجة "بينيلوب"، فكانت تعدّ الخاطبين العتيدين أنها ستختار واحداً منهم بمجرد أن تنهي حياة لوحة كانت تنسجها. ولكنها كانت تفك في الليل كل عقدة كانت قد نسجتها في النهار. وعاد الزوج في النهاية، ودخل القصر الملكي بزي متسول، واستطاع بحنكته وبطولته أن يقضي في باحة القصر مع ابنه "تليماكوس" - بمساعدة عدد قليل جداً من الخدم المخلصين - على الخاطبين العتيدين كلهم<sup>114، 115</sup>.

ولقد بينت الدراسات التاريخية، والتنقيبات الأثرية، أن كل ما ورد تقريباً في هاتين الملحمتين العملاقتين كان واقعياً، وليس من نسج خيال "هوميروس". وتقع مدينة طروادة، التي أقيمت على أنقاض ست مدن سابقة، في مدينة "هسرليك" Hesrlik التركية (الأناضولية) الحالية<sup>114، 115</sup>.

ونرى أنه لا بد من هذا الاستطراد، لتلخيص خلفية عدم وجود ما يعرف بالتولد العفوي، وذلك كما يوضح "هوميروس" في الإلياذة. فكما هو معروف، قامت حرب طروادة بين اليونانيين الطرواديين (ملكهم "ألكسندر بريام" Alexander Priam، والد المقاتلين "هكتور" Hector، و "باريس" Pâris)، وبين اليونانيين الآخيين، الذين أتوا من ممالك يونانية متقاربة، ويتزعمهم "أغاميمنون" Agamemnon، ابن "أترية" Atrée، وشقيق "مينيلاس" Menelas، وملك كل من "ميسن" Mycene، و "أراغوز" Aragos. كان الهدف الأساسي لهذه الحملة ضد طروادة استعادة "هيلين" Helene، زوجة "مينيلاس" (ملك "إسبارطة" Sparte، أو "لاسيديمون" Lacedemone)، الذي حلّ "باريس" ضيفاً عليه، فكان غير وفي لأصول الضيافة، ذلك أنه اختطف "هيلين" ذات الجمال الفائق، زوجة "مينيلاس". قام "نستور" Nestor ملك "بيلوس" Pylos، كبير ملوك اليونانيين الآخيين، بتجيش الآخيين كلهم، بما في ذلك الإسبارطيون، وكذلك "آخيل" Achille، ملك "ميرميدون" Myrmidon، الذي نازل "هكتور" في أثناء حصار طروادة، وقتله. ومع أن "نستور" كان أكبر الملوك، فإن "أغاميمنون" هو الذي قاد الحملة ضد طروادة، وتسبب في غضب "آخيل"، وانزوائه في خيمته. ولكن عندما قتل "هكتور" منزلة "باتروكلوس" Patroclus، الصديق الأكثر





التصاقاً بـ "آخيل"، خرج هذا من عزلته، ونازل "هيكاتور"، وقتله. وتقول الأسطورة إن والدته "آخيل"، الإلهة "تيتيس" Thetis، أمسكت بـ "آخيل" عند ولادته من عَقِبِه (كاحله)، وغطسته في مياه نهر "ستيكس" Styx المقدس، فأصبح جسمه عصياً على الموت، إلا عبر عَقِبِه، الذي لم يتل بماء النهر. لذا فإن الموت لا يمكن أن يوافيه إلا من هذه النقطة. لهذا، يقال "عَقِب آخيل" تعبيراً عن نقطة الضعف القاتلة. (انظر المرجع 4، ص. 165 - 166).

ويقول "هوميروس" في الإلياذة: إنه عندما استطاع المقاتلون الآخيون حمل جثمان "باتروكلوس" من أرض المعركة، خارج أسوار طروادة، وانتزاعه من سيوف الطرواديين (كي لا يتم سحله)، ونقله تحت الحراب (الشكل 1.11) إلى خيمة "آخيل"، بكاه هذا بمرثية تفجعية (المرجع 114، القصيدة 19، ص. 432 - 445)، وعَبَّرَ لأمه "تيتيس" (وهي تلبسه لباس المعركة) عن خشيته أن يحط الذباب على جسد صديقه، ويخرقه عبر الجراح التي أثختته، ويولد ديداناً (يرقات)، تتسبب في تفسخ الجسد. فطلبت إليه أمه أن يذهب إلى المعركة مطمئناً؛ لأنها ستعتمد إلى غسل جثمان "باتروكلوس" جيداً، ولفّه بقماش قطني نظيف، وسدّ فتحي الأنف بالرحيق الإلهي nectar. فبقى الجسد كما كان، بل أكثر جمالاً، طوال مدة عام. فلا يحط الذباب على جسد "باتروكلوس"، ويولد اليرقات التي تلتهم الجسد. فأين التوالد العفوي إذاً للذباب، إذا كان "هوميروس"، قبل أربع مئة عام على الأقل من "أرسطو"، يعرف أن الذباب ينشأ بالتوالد من ذباب حي، يولد يرقات، تنمو إلى ذباب بالغ، وهكذا.



الشكل 1.11. لقد تمّ تصوير مشاهد من الإلياذة بلوحات جرى نحتها في الرخام. ويصور هذا المشهد عدداً من المحاربين اليونانيين الآخيين (ومن بينهم اليونانيون الإسبارطيون) يحملون على أكتافهم جثمان قائدهم "باتروكلوس" (بعد أن قتله الطروادي "هكتور"، شقيق "باريس" وابن "بريام"، ملك طروادة)، ويدافعون عنه ضدّ الطرواديين الذين يحاولون انتزاع الجثمان ليسلّحوه في ساحة المعركة؛ عادةً معروفةً في ذلك الزمن. [عن Mazzarello, P. (1999) Nature 402, 237].





ومع أن الأمثلة على طغيان العقيدة العلمية غير نادرة في تاريخ البيولوجيا خاصة، فإننا سنكتفي بمثالين فقط من البيولوجيا المعاصرة، وذلك بالنظر إلى تأثيرهما في سيرورة تقدم هذا العلم في الحاضر والمستقبل، إن لم نقل في الماضي أيضاً. ويتعلق المثال الأول بالتطور الدارويني، الذي يفسر مسيرة الكائنات الحية على أساس الانتقاء الطبيعي *natural selection* بحدوث الطفرات على نحو عشوائي في الزمن، وتصادفي في المكان، وغير موجه على الإطلاق. ووفقاً لهذه النظرية، فإن الانتقاء الطبيعي هو محرك التطور وإن الإنسان تطور من القردة. ويتم التطور الدارويني (في مفهوم الداروينية المطورة) وفقاً للسيرورات التالية: أولاً: تنتسخ الجينات؛ أي المعلومات، مرات عديدة. وهذا هو التكاثر، أو التوالد. ثانياً: تتخالف أو تتغير بعض الجينات (المعلومات) عشوائياً بحدوث الطفرات، الذي يفترض أن يتم بفعل البيئة، ويكون تصادفياً. فتسود الأنواع الأكثر تلاؤماً وتكيفاً مع شروط البيئة. وكما سبق أن ذكرنا، فإن الأنواع الأقل تلاؤماً تنكفي لتندثر. فيقال بلغة العامة: "البقاء للأصلح". مع أن هذا "الأصلح" - كما سبق أن عرضنا - نسبي جداً، ولا يمكن تحديده تحديداً علمياً دقيقاً. ثالثاً: انتقاء بعض الجينات (المعلومات) المتخالفة على حساب جينات أخرى. وهذا هو الانتقاء الطبيعي. فالتطور الدارويني تم، ويتم، دونما هدف محدد، أو توجيه ذي قصد، ويحدث عشوائياً في الزمن، وتصادفياً في المكان. هكذا يعتقد مؤيدو التطور الدارويني الحديث. ويفسرون التطور تفسيراً آلياً دهمائياً وبيغائياً، في ذات التطور نفسه؛ بحكم الطبع، أو بحكم طبيعة الحالة نفسها *ipso facto*. فإذا انقرضت مجموعة كاملة من الجزيئات - كالحموض الأمينية الميمنة؛ أي التي تحرف الضوء المستقطب إلى اليمين - ذلك أن الجزيئات المغايرة - الحموض الأمينية الميسرة - "ابتلعته" أو حلت محلها داروينياً، بالانتقاء الطبيعي. وإذا لم يكن هنالك سوى راموز (كود) وراثي واحد للكائنات الحية كافة، على الرغم من التنوع الواسع الذي هو سنة الطبيعة، فلأن الانتقاء الطبيعي الدارويني، قضى - دونما هدف محدد، أو توجيه ذي قصد - على الرواميز (الأكواد) الأخرى، وهكذا. ولكن لماذا استعمرت الأرض بدائيات النوى وأمثالها - كائنات حية وحيدة الخلية إنما بدون نواة متميزة، كجراثيم اليوم - مدة تزيد على ثلاثة مليارات عام؟ وما هو أكثر أهمية يتمثل بالتساؤل الآتي: هل يمكن لتطور تصادفي عشوائي، دونما أي هدف، أن ينشئ على الأرض حياة ذكية، يتوجها خلق الإنسان - خليفة الله في الأرض، خُلق على صورة الخالق ومثاله - فيصبح الكون ذا معنى؟ ذلك أن الكون بدون الإنسان لا معنى حقيقي له؛ أي سيكون بلا لغة ولا كتابة، ولا موسيقى، ولا إبداع، ولا أي شيء ذي معنى.

لقد تم تأليف المرجع رقم 4 بهدف البرهان على أن التطور هو تطور جزئي، بدأ مع بدء الكون، وتناول المادة اللا حية، ثم المادة الحية. وهو تطور ذو هدف محدد، لا تحكمه أي تصادفية أو عشوائية. تطوراً تمّ من الأبسط إلى الأعقد من حيث البنية، ومن حيث الأقل كفاية إلى الأكثر فاعلية ومردوداً من حيث الوظيفة. تطوراً أدى إلى خلق الإنسان. لقد قادت هذا التطور القوى الطبيعية الأربع (التناقل أو الثقالة، والقوتان النووية الشديدة والضعيفة والقوة الكهروطيسية)، الخالدة في متصلة المكان - الزمن. لقد اشتقت من هذه القوى الأربع (إرادة الله) القوى التكافؤية واللاتكافؤية. فسادت الذرات ثم





الجزيئات ذات ثابتة الترابط association constant (Ka) الأعلى على الذرات والجزيئات ذات ثابتة الترابط الأدنى. ويعبر عن ذلك في الكائنات الحية بسباق التسليح للفوز بأعلى ثابتة ترابط Ka للربطة ligand بمستقبلها receptor. كما أن هذا التطور، نجم أيضاً عن ملائمة وتوافق الثوابت الطبيعية (التي تقوم عليها قوانين العلم) في ما بينها تلاؤماً وتوافقاً مذهلاً في دقته وإحكامه. فلو غيرنا بمقدار ضئيل جداً من قيمة هذه الثوابت، كشحنة الإلكترون مثلاً، التي تساوي  $1,6 \times 10^{-19}$  كولون، لانعدم وجود الكون كلياً.

ولا بد من الإشارة إلى أن نظرية التطور الدارويني العشوائي التصادفي، ظهرت في وقت كانت تسود فيه أفكار الجدلية المادية، ويُنظر فيه إلى الحياة على أنها نوع من الآلة، يمكن بسهولة فهم طريقة عملها، وأسلوب توالدها. كما أن الداروينية darwinism، أقحمت نفسها في إشكال آخر، عندما أنكرت كلياً توارث الصفات المكتسبة؛ مفهوم للتطور صاغه في أواخر القرن الثامن عشر "جان بابتيست دو مونييه لامارك" (Jean - Baptiste de Monet Lamarck) (1744 - 1829)؛ أي إن الداروينية، أنكرت دور جزء من سيرورة التوريث، تعرف حالياً بواسمات ما بعد الجينات، بسبب تركيز مؤيديها في ما بعد تركيزاً كلياً على الجينات التقليدية فقط، واعتبار أن معظم الجينوم البشري (أكثر من 98.5 في المئة) هو سقط وحطام تطوريين. فلقد أمكن البرهان مؤخراً - كما سبق أن ذكرنا - على أنه يمكن توارث الصفات المكتسبة مدة ثلاثة أجيال على الأقل في الإنسان، وذبابة الفاكهة، ونبات "العريية"<sup>57</sup>. كما أن تغذية الفئران بقوت غني بزمرة الميثيل ( $-CH_3$ )، كحمض الفوليك أو الفيتامين B12 مثلاً، يغير من لون فرائها تغييراً موروثاً<sup>7</sup> (الشكل 2.11).

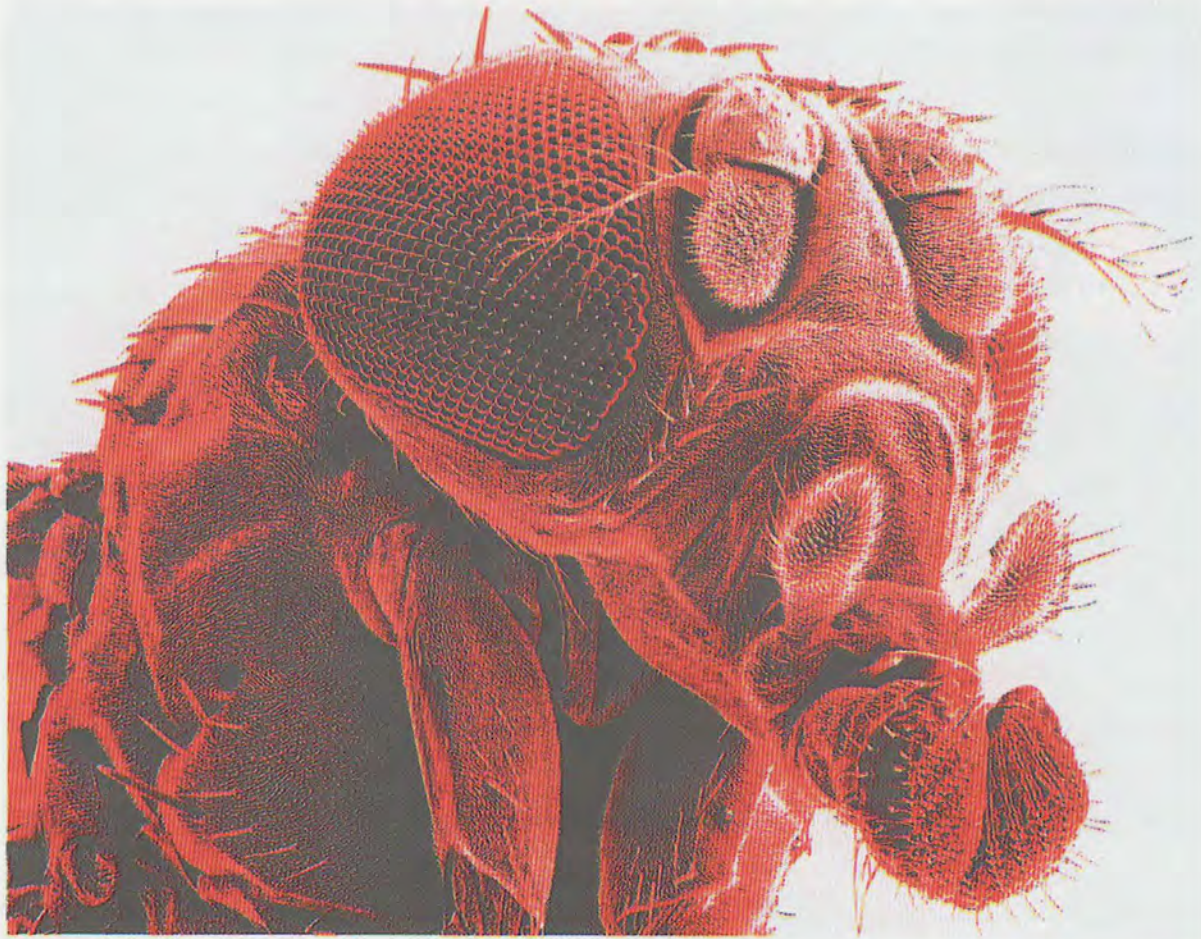


الشكل 2.11. صورة ستّ فئران وُلدت من أم تمت تغذيتها بقوت غني بزمرة الميثيل ( $-CH_3$ )، كحمض الفوليك أو الفيتامين B12. إن الإناث الحوامل التي تُغذى بقوت طبيعي تلد فئراناً لون فراء 60 في المئة منها أصفر. أمّا إذا دُعِم القوت بغذاء غني بزمرة الميثيل، فإن لون فراء الفئران التي تلدها هذه الإناث يغلب عليه البني. ومع أن لون الفراء خلة موروثه، إلا أنه يمكن تحويلها بتغيير نمط الغذاء، الأمر الذي يجعل هذه الخلة تخرج على العقيدة المنديلية؛ أي تصبح غير قابلة للتنبؤ بها. [عن المرجع 7، الترجمة العربية، "مجلة العلوم"، المجلد 20، العددان 2/3، فبراير / مارس (شباط/آذار)، ص. 36 (2004)].





إن طغيان الداروينية، أو القبول التلقائي لها، واستعمالها آلياً لتفسير الكثير من الظواهر أسهم، ويسهم - كما سنرى بعد قليل - في عدم فهمنا الصحيح للجينوم عامة، وللجينوم البشري خاصة، من حيث أن الجينات التقليدية تحكم كلياً نمطنا الظاهري، وأن البروتينات تنظم وحدها عمل هذه الجينات. ذلك أن الداروينية المعاصرة لا تفرد متسعاً لواسمات ما بعد الجينات epigenetic marks، ولدور RNA في تنظيم وظائف الجينات، ولا تأبه لهذين العاملين اللذين يمكن أن يتأثرا بالعوامل البيئية، ومن ثم يكونان ذوي طابع فردي أو شخصي. ونعتقد أنه لا بد من إعادة النظر على نحو شامل وجذري بالداروينية المعاصرة كنموذج paradigm علمي، وبخاصة في ضوء الفهم الجديد للمندلية mendelism، كنموذج علمي آخر، يرتبط ارتباطاً مباشراً بالداروينية (الشكل 3.11).



الشكل 3.11. القسم A. صورة مكبرة لرأس ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster*. [عن Groß, M. La Recherche 321, 42 - 45 (1999)]. يُرجع أيضاً إلى الشكل 1.2 القسم P.

الشكل 3.11. لقد أوردنا هذا الشكل بقسميه A و B للبرهان على أن الداروينية كما نعرفها اليوم (التي تقوم على حدوث تطور تصادفي عشوائي بلا هدف ودونما قصد، يقوده حدوث طفرات جينية، تحدث أيضاً تصادفياً وعشوائياً، كما يقوده الانتقاء الطبيعي والضغط التطوري)، إن الداروينية المعاصرة إذاً لا تفسح مكاناً ←





والتناظر الجانبي مجموعة من الجينات، اكتشفت في ثمانينات القرن الماضي، وعُرفت بالجينات المثلية homeogenes. فهل أن الجينات المثلية نشأت كلياً من جديد de novo بعد الزمن الكمبري؟ أم أنها كانت موجودة إنما أُعيد ترتيبها، فانتظمت لتنشئ القطبية والتناظر ثنائي الجانب: حَلَتان ليستا أساسيتين في ما يتعلق بالبنية فحسب، بل هما جماليتان أيضاً. إن الانفجار الأعظم في عالم الحيوان لا مكان له في الداروينية المعاصرة مع أنه سبَّب وجود حيوانات اليوم.

ولقد جرت في أواخر القرن الماضي محاولة لتفسير الانفجار الأعظم في عالم الحيوان [انظر Rutherford, S. and Lindquist, S. Nature 396, 336 - 342 (1998)]. إذ توجد في خلايا الكائنات الحية حقيقيات النوى كلها مجموعة من البروتينات - كجزء من نظام ضبط الجودة - تعرف ببروتينات الصدمة الحرارية heat shock proteins (hsp)، اكتشفت لأول مرة في ذبابة الفاكهة (الشكل 3.11. القسم A) عام 1973. وتُعرف هذه البروتينات حالياً باسم إضافي هو بروتينات الكَرْب stress proteins لأنها تُركب في الخلية بسرعة لدى تعرضها للكَرْب، كارتفاع درجة الحرارة المفاجئ، أو نقص الغُذيات (الأكسجين خاصة)، أو أي أذية (رَضْحُ trauma، وجمعها رُضُوحُ traumae). إن ظهور هذه البروتينات (التي تتراوح كتلتها الجزيئية النسبية بين 15 و90 كيلو دالتون) لدى تعرض الخلية للكرب أساسي لإنقاذ الخلية (أو النسيج أو العضو أو الكائن الحي) من الموت. ذلك أن التعرض للكرب (كالحرارة مثلاً) يسبب تمسخ denaturation (تغير الشكل الفراغي ثلاثي الأبعاد الوظيفي النظامي؛ أي التشوه) البروتينات. فتظهر في الجزيء الواحد سطوح جديدة لزجة، تترايط عندئذ الجزيئات البروتينية بعضها ببعض، وتأخذ بالتكتل، الأمر الذي يسبب في النهاية موت الخلية. ولمنع حدوث هذا التكتل، تظهر بروتينات الكرب بسرعة (وبخاصة ما هو منها دون 70 كيلو دالتون)، لتفصل بين الجزيئات البروتينية الآخذة بالتمسخ، فتحول دون التكتل. وما إن يزُلَّ الكرب حتى ينحل بسرعة أيضاً ما هو منها دون 70 كيلو دالتون في العصارة الخلوية.

← لما اتفق على تسميته بالانفجار الأعظم في عالم الحيوان. لقد حدث هذا الانفجار في الزمن الكمبري cambrian؛ أي قبل 550 مليون عام تقريباً (انظر المرجع 4، ص. 296 - 297، و 312 - 315). كانت الأرض قد تكونت قبل 4,6 مليار عام تقريباً كجزء من النظام الشمسي. ويعتقد أن حياة RNA ظهرت على الأرض بعد ولادتها بما يقارب من أربع مئة (أو أربعمئة) مليون عام. سادت، في ما يبدو، حياة RNA الأرض قرابة 500 مليون عام، ولم يبق منها إلا شواهد قبور (يظن البعض أن وحيدات الخلية الحيوانية ذات الأهداب - أو الهدبيات - Ciliata وقد ذُكرت غير مرة، ذات صلة بحياة RNA)، أو أطلال، تدل على وجودها. ولكن RNA ظل أساس الحياة الجديدة، حياة DNA. وظهر أول جرثوم بدائي (من البدائيات Archaea)، على شكل أحفور - مستحاث، يحوي DNA قبل 3 700 مليون عام تقريباً؛ أي كان قد مضى على نشوء الأرض 900 مليون عام. سادت الجراثيم البدائية وحدها الأرض قرابة 2,5 مليار عام، فظهر قبل 1,2 مليار عام تقريباً اتجاه حيواني (مملكة حيوانية وفقاً للغة التصنيف)، واتجاه نباتي (مملكة نباتية) (انظر المرجع 4، ص. 269). سادت الأرض طوال ما يقرب من 700 مليون عام (أي حتى العصر الكمبري، زمن الانفجار الأعظم في عالم الحيوان، قبل 550 مليون عام تقريباً)، سادت الأرض إذاً حيواناتٌ بدائية مجردة من صفتين بنيويتين أساسيتين: القطبية والتناظر ثنائي الجانب؛ حيوانات كالاسفنجيات ومعاثيات الجوف وحاملات المشط وثلاثيات الفصوص، وغيرها. حدث في الزمن الكمبري تغير بيئي واسع، تمثل بارتفاع درجة الحرارة، وجفاف شواطئ التجمعات المائية، فظهرت على نحو مفاجئ (بمقاييس الأحقاب الجيولوجية) تصاميم مخططات الحيوانات التي نعرفها اليوم (من لافقاريات وفقاريات) ذات القطبية والتناظر ثنائي الجانب. إن هاتين الحَلَتين الجينيتين الأساسيتين كانتا، في الفقاريات، وراء وضع القانون الوراثة الحيوي Biogenetic Law (انظر، من أجل المراجع، المرجع 4، ص. 297). إن المسؤول عن تشكل القطبية





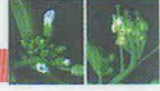
السوي للجنين، وتسارع إلى منع تكتل البروتينات الآخذة بالتمسخ كي تنقذ الجنين من الموت حتى ولو حدث تشوه في تناميه. فالحرص على الحياة أقوى من الحرص على التنامي السوي. إن ارتفاع درجة الحرارة في العصر الكميري "تسبب"، نتيجة تخلي بروتينات الكُرب عن وظيفتها في التنامي السوي للجنين، في ظهور المخططات الأساسية لتصاميم حيوانات اليوم وذلك في الحيوانات التي ظلت قادرة على الحياة.

← ولكن بروتينات الكُرب أساسية أيضاً للتنامي الجنيني السوي. ويطلق عليها اسم الوصيفات chaperones، ذلك أنها ترافق الجزيء البروتيني في أثناء تشكله لمنع انشائه في الأبعاد الثلاثة انشاء خاطئاً. فهي - كما سبق أن ذكرنا - جزء من نظام ضبط الجودة كالجين p53 ومماثلاته وإنزيم التيلوميراز والبروتيازوم و siRNA، وهلمَّ جرّاً. ولكن إذا تمَّ تعريض الأجنة الآخذة بالتنامي (وبخاصة بعد الإخصاب مباشرة) لحرارة مفاجئة، فإن بروتينات الكُرب تتخلى عن وظائفها التي تضمن التنامي



الشكل 3.11. القسم B. صورة ثلاث ذبابات خل طافرة نتيجة تعريض البيوض المخصبة والأجنة المتنامية لارتفاع مفاجئ في درجة الحرارة. إحدى الذبابات سوداء الجسم (الأعلى)، والثانية بدون أجنحة (اليسار)، والثالثة ذات عيينين لونهما أبيض (اليمن). [عن المرجع الوارد في الشكل السابق A.3.11].





أمّا المثال الثاني على طغيان العقيدة العلمية، الذي سنعرض له، فيتمثل بقانوني "مندل" الخاصين بانعزال الصفات، أو ما يعرف إجمالاً بالمندلية؛ نموذج علمي آخر؛ محوره الأساسي المفهوم الخاص بالجين، الذي يربطه ربطاً وثيقاً بالداروينية، والذي يحتاج هو الآخر إلى إعادة نظر شاملة وجذرية. وكما هو معلوم، فإن "داروين"، نشر كتابه "حول أصل الأنواع" "On The Origin of Species" عام 1859، وإن "مندل"، أجرى دراساته على نبات البازلاء - كما سبق أن عرضنا - عام 1860، في وقت لم يكن مفهوم الجين معروفاً، حتى كلمة "جين" لم تكن قد استنبطت، ذلك أن صبغيات الخلية نفسها، مادة الجينات، لم تكن قد اكتشفت بعد. كانت دراسة "مندل" تتناول ما يعرف بالصفات الوراثية؛ إنها صفات بسيطة لبذور نبات البازلاء: كالبذور ذات الشكل المستدير أو المنتظم، أو ذات السطح الأملس أو الأجعد. أو صفات النبات الذي يحمل أزهاراً محورية أو طرفية، أو له ساق طويلة أو قصيرة. وبتعبير آخر، كان "مندل"، يدرس خلافاً بسيطة جداً، ربما يكون المسؤول عن كل خَلَّة



الشكل 4.11. القسم A. صورة نبات العربية *Arabidopsis thaliana* البالغ المزهرة، من النمط الوحشي (الطبيعي)، الذي يبلغ طوله 10 إلى 15 سنتي متر. إن هذا النبات - الذي يعد طرازاً أنموذجياً للدراسات الوراثية كذبابة الفاكهة - ينتمي إلى الفصيلة الصليبية؛ أي للزهرة أربع سبلات sepals - أربع وريقات كأسية - تتصالب مع أربع بتلات petals - أربع وريقات تويجية. لقد كان أول نبات مزهر تمت سلسلة جينومه. [عن Klingler, C. La Recherche 393, 58 - 60 (2006)].



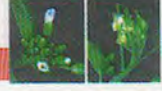


منها جيناً واحداً، قد لا يعمل، في ما يبدو، تآزرياً مع جينات أخرى، ولا يتأثر معها. وقد يكون التغيير من حَلَّةٍ لأخرى (كالاستدارة والانتظام، أو التملس والتجعد)، قد حدث نتيجة طفرة نقطية. ولقد اتضح الآن، حتى في مثل هذه الحالات، أن الكائن الحي، كنبات "العربية" مثلاً، يسترد صفة وحشية، لم تكن موجودة في النباتات الوالدية، ونعني بذلك انفصال البتلات - التويجات - في أعقاب كانت هذه البتلات في النباتات الوالدية ملتحمة<sup>68-70</sup> (الشكل 4.11).



الشكل 4.11. القسم B. صورة لنبات العربية السوي؛ أي أن الزهرة تحوي أربع سبلات تتصالب مع أربع بتلات (اليسار)؛ كلها منفصلة عن بعضها بعضاً كنبات النمط الوحشي (الطبيعي) (يرجع إلى الشكل السابق A.4.11). ولكن هذا النبات يحوي في أحد أنماطه الجينية genotype نسختين من جين طافر تتسببان في التحام البتلات بعضها ببعض، وعدم تفتح الزهرة. وتُعرف هذه الطفرة بـ "هوتهد" hothead (حرفياً الرأس الساخن). وتنجم هذه الطفرة من تغيير أساس واحد في الجينين؛ فهي إذاً طفرة نقطية. لقد تبين أن نسبة تصل إلى عشرة بالمئة من النبات الطافر (هوتهد) تعود إلى النمط الوحشي (الطبيعي)؛ أي انفصال البتلات عن بعضها بعضاً. كما تبين أن النباتات الوالدية كلها كانت طافرة، في حين أن النباتات التي تحدرت منها النباتات الوالدية يحوي بعضها نسخة مُصلَّحة من الجين الطافر. ولقد فسر الباحثان اللذان اكتشفا هذا الخروج عن العقيدة المندلية (من مندل Mendel) بوجود نسخة مخبأة من الجين السوي بشكل RNA مزدوج الشريطة، عادت وظهرت في النبات الطافر، مصححة الحالة غير الطبيعية، لتعيد النبات إلى النمط الوحشي (الطبيعي). وهذا يعني، بطبيعة الحال، أن هنالك جينات من RNA (وليس من DNA) تعمل كجزء من النمط الجيني، وتنشئ بروتيناً يغير في النمط الشكلي phenotype، ويسبب انفصال البتلات عن بعضها بعضاً. [عن المرجع الوارد في الشكل السابق 11.4. القسم A. ص. 59. وعن Minkel, J. R. Sci. Am. (2005) 292 (6), 20 - 21]. يُرجع أيضاً إلى الشكل 1.2 القسم P.

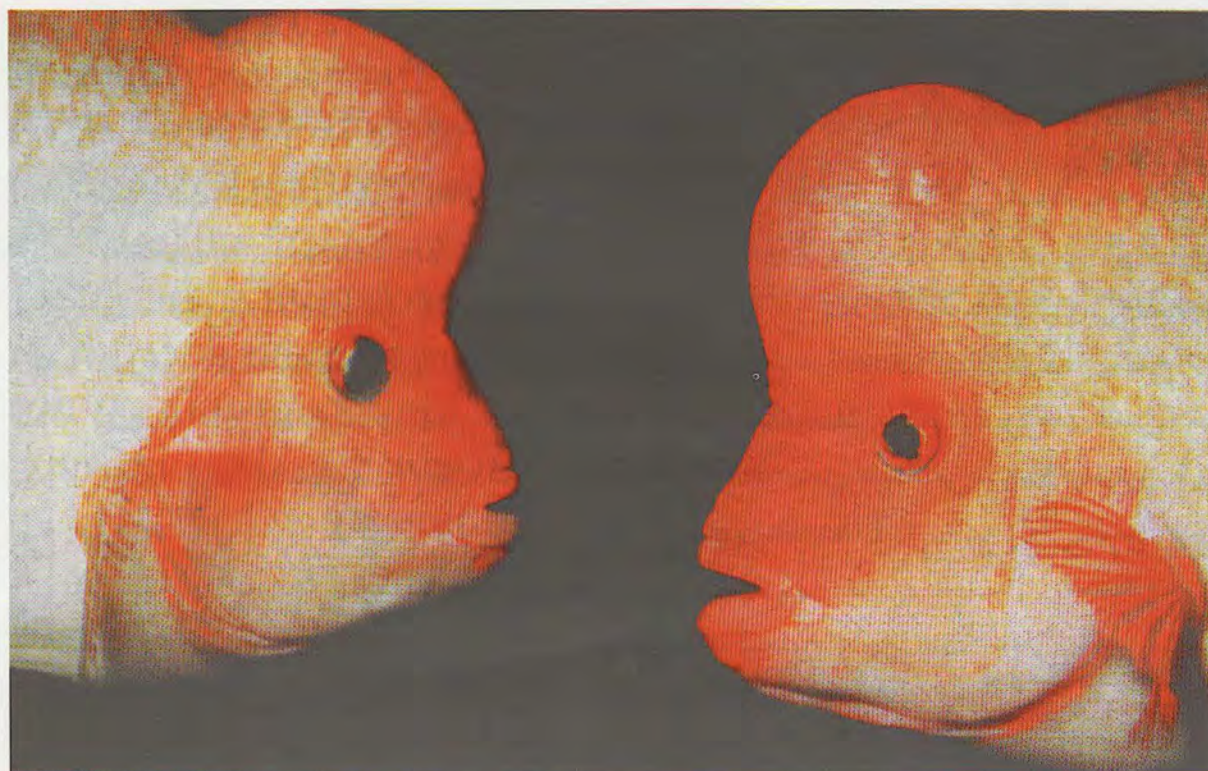




فالدأروينية تحدث عن التوارث بالتوالد، وعن التكيف والتلاؤم بتغير الصفات الوراثية، وبقاء الأفضل واستمراره بالانتقاء الطبيعي. تماماً كما تحدث المندلية عن انعزال الصفات الوراثية نتيجة التوالد أيضاً. لقد طغى مفهوم الدأروينية بانتقائه الطبيعي، ومفهوم المندلية بانعزال الصفات، نتيجة النظر إلى الخصائص الوراثية سابقاً، والجينات لاحقاً، وكأنها حبات سبحة، يمكن فصل بعضها عن بعض بطريقة فيزيائية يسيرة، بغض النظر عن علاقات بعضها ببعض، وبغض النظر عن التنظيم (الخط) الذي ينظمها. مع العلم أن هذا التأثير، يشكل المحور الأساسي لكل من النموذجين العلميين. إذ كيف يتم انتقاء طبيعي، أو انعزال للصفات الوراثية، اللذان يمكن أن يكونا موروثين، ولتأثير البيئية الذي هو مستبعد أصلاً؟ إن هذه الصفات عرضة باستمرار لتأثير العوامل الخارجية، حتى في ما يتعلق بأبسط الطفرات من حيث البنية، ونقصد بذلك الطفرات النقطية. ومن الأمثلة الشائعة على تأثير العوامل الخارجية في الطفرات، نذكر طفرة فقر الدم المنجلي في السلسلة بيتا للهيموغلوبين - التي سبق أن عرضنا لها - التي تختفي بعد انقضاء أجيال قليلة على القضاء على البعوض أنوفيليس *Anopheles* في المنطقة الموبوءة. وعودة البتلات (التويجات) الطافرة؛ أي الملتحمة، لنبات "العريّة" إلى النمط الوحشي (بتلات منفصلة سوية)، وظهور مرض وراثي بعد غيابه في أجيال عديدة، وأمثلة أخرى كثيرة.

ويتمثل طغيان الدأروينية، كما سبق أن ذكرنا، بأن الانتقاء الطبيعي - الذي ما يزال تعريفه نسبياً، ويفتقر إلى الدقة - مسؤول عن كل شيء تقريباً. كما أن طغيان المندلية، يتمثل في نظرتها إلى الخصائص الوراثية نظرة سطحية، تهمل علاقة حَلّة ما (جين ما) بغيرها من الخلال (الجينات الأخرى). ويتضح الطغيان المعاصر لهذين النموذجين العلميين بإهمالهما إهمالاً كلياً وظائف أكثر من 98.5 في المئة من الجينوم البشري مثلاً، ولدور RNA في تكون الكائنات الحية، وفي تنظيم عمل الجينات التقليدية؛ أي المرمّزة (المكوّدة) للبروتينات، والتركيز المتطرف على هذه الجينات (أقل من 24 ألف جين في الإنسان). ونجم عن هذا التركيز، بطبيعة الحال، النظر إلى معظم DNA (أكثر من 98 في المئة) على أنه حطام تطوري، لا وظيفة له. ولكن كيف نفسر - وفقاً للانتقاء الطبيعي - تشكل نوعين مختلفين في بيئة واحدة sympatry متصلة جغرافياً بدءاً بسلف واحد؟ (الشكل 5.11) أو تشكل نوع واحد بدءاً من سلفين مختلفين في بيئتين متغايرتين ومنفصلتين جغرافياً allopatry؟<sup>116-120</sup> كما أن مفهوم التكيف والتلاؤم مع الوسط نسبي جداً. فعندما يكون الغذاء وفيراً، يصبح ذو الجسم الضخم هو الأكثر تلاؤماً وتكيفاً. ويحدث العكس في حال ندرة الغذاء، حيث يصبح ذو الجسم النحيل هو الأكثر تلاؤماً وتكيفاً. وكيف نفسر، في ما يتعلق بالمندلية، العودة إلى النمط الوحشي (أو ظهور مرض وراثي ما) في أفراد لا تحوي أسلافها الوالدية هذه الصفة<sup>68-70</sup>؟ وكيف نفسر أيضاً، في ما يتعلق بالدأروينية (أي في ما يتعلق بتأثير البيئة في توارث الصفات المكتسبة)، وفي ما يتعلق بالمندلية (من حيث انعزال الصفات)، كيف نفسر إذاً أن إطعام الفئران قوتاً غنياً بزمرة الميثيل ( $-CH_3$ )، يغير على نحو موروث لون فرائها<sup>7</sup>؟





الشكل 5.11. صورة نوعين من السمك تباعدا divert (divergence) بدءاً من نوع واحد؛ يعيشان في مياه واحدة في بحيرة "أبو" Apoyo في نيكاراغوا Nicaragua، وينتميان أصلاً للنوع أمفيلوفوس سترينيلوس *Amphilophus citrinellus*. إن هذا النوع الذي أعطي نوعين مختلفين، على الرغم من أنهما يتقاسمان بيئة واحدة، يشكل أحد مثالين نادرين (مع نوع من النخيل في أستراليا) على نشوء نوعين مختلفين بدءاً من نوع واحد (patry - sympatry من الأب father، pere، pater). هذا، على الرغم من عدم وجود انعزال جغرافي allopatry (أب مخالف) لأنهما يعيشان في بيئة واحدة، ولهما نوع أبوي مشترك (sym- و syn-؛ مع أو معاً أو متزامن أو متواقت). [عن Klingler، (2006) 396، 16 - 17]. [C. La Recherche

إن ما يُعاب على الداروينية والمندلية الجزيئيتين، بمفهوم بيولوجيا القرن الحادي والعشرين، اعتمادهما الكلي على عمل الجينات التقليدية، وإهمالهما؛ أو عدم إفساحهما أي مجال، لعلاقات هذه الجينات ببعضها البعض تآزرياً وتأثيرياً. كما يُعاب عليهما إلغاؤهما بطبيعتيهما، وعلى نحو شبه آلي، دور DNA غير المرمّز (غير المكوّد) للبروتينات، وبخاصة دور RNA غير التقليدي، وكذلك دور البروتينات الخمسة؛ أي الهستونات، التي تشكل مع DNA الكروماتين خارج الانقسام الفتيلي (أي الأطوار G1 و S و G2 من الدورة الخلوية)، والصبغيات في أثناء هذا الانقسام (أي الطور M من الدورة الخلوية). وبالإضافة إلى تأثيره في الجينات التقليدية، فإن هذا الجزء الكبير من DNA، وبالتشارك مع ما ينسخ عنه من RNA غير تقليدي، ومع البروتينات الهستونية، مسؤول عما يعرف بالسّمات ما بعد الجينات epigenetic marks، التي تتأثر تأثيراً مباشراً وجلياً بالعوامل البيئية (القوت الغذائية خاصة)،





ومن ثم فإنها مسؤولة عن معظم الخصائص التي تميز بعضنا عن بعض كأفراد. هذا، ويمكن تلخيص أهم هذه السمات - كما سبق أن عرضنا - على النحو الآتي:

أولاً. جينات RNA الصغري microRNA، بما في ذلك RNA الاعتراضي القصير - short interferingRNA (siRNA)، الذي يُسكت جينات معينة بتخريبه رسل هذه الجينات. ويسمى أحياناً هذا الجزيء الاعتراضي القصير من RNA (يكون مزدوج الشريطة له شكل دبوس الشعر، ويتراوح طوله ما بين 18 و 25 نكليوتيداً) مضاد المعنى antisense، وذلك عندما ينتسخ من تسلسل الشريطة الأخرى لجزيء DNA المتممة للجين، ويعطل عندئذ رسل هذا الجين، ثم الجين نفسه. إن بعض أنواع هذا الجزيء مضاد المعنى، يتشكل أحياناً من تسلسلات إنترونية.

ثانياً. تنظيم عمل جزء كبير من الجينات التقليدية من قبل RNA، وليس من قبل البروتينات. وقد يفسر هذا، ولو جزئياً، قلة عدد هذه الجينات.

ثالثاً. الجينات الكاذبة pseudogenes، التي ليست من الكذب في شيء، بل لها وظائف حقيقية محددة.

رابعاً. تمثيل DNA؛ أي إدخال زمرة الميثيل (-CH<sub>3</sub>) في نكليوتيد السيتوزين المتبوع بال Guanine (CpG)، فيصبح السيتوزين 5 - ميثيل السيتوزين. إن التمثيل يغير تغييراً مهماً في التعبير الجيني التفاضلي differential gene expression.

خامساً. دور الترانسبوزونات (قطع قصيرة من DNA، تقفز من نقطة إلى أخرى من الصبغي الواحد، أو حتى من صبغي لآخر، فتنشط أو تثبط الانتساخ الجيني. ويقدر البعض أن نسبة هذه التسلسلات الترانسبوزونية يصل في الجينوم البشري إلى ما يقرب من 45 في المئة.

سادساً. يرى عدد من الباحثين أن ما يقرب من 7 في المئة من الجينوم البشري، يعود إلى تسلسلات فيروسية مغيرة retrovirus.

سابعاً. إن علاقة DNA بالهستونات، أو ما يعرف بالراموز (الكود) الهستوني، من حيث التوضع والشكل الفراغي ثلاثي الأبعاد، يؤثر تأثيراً جلياً في فاعلية DNA، ويؤدي دوراً مهماً في تحديد أجل الخلية.

ثامناً. إن أستلة (أي إدخال زمرة الأسيتيل -CH<sub>3</sub> CO) الهستونات، وفسفرتها (أي إدخال زمرة الفسفات -PO<sub>4</sub><sup>-</sup>)، يؤثر تأثيراً مباشراً في التعبير الجيني التفاضلي.

تاسعاً. إن التبصيم الجينومي genomic imprinting (أي تحديد أي من نسختي الجين الأمومية أو الأبوية، سيعمل في مرحلة ما من مراحل تنامي الفرد) يؤدي هو الآخر دوراً مباشراً في عمل الجينات التقليدية، وفي اختلاف الأفراد والإخوة عن بعضهم البعض.





عاشراً. بالإضافة إلى دوره في تنظيم عمل الجينات، ووظيفته التحفيزية كريبوزيم، فإن هنالك جزيئات ذات تسلسلات قصيرة، ومزدوجة الشريطة - غير siRNA - تعمل كمحولات ريبية riboswitches؛ أي إن أحد طرفي الجزيء يعمل كمستقبل لجزيء كيميائي بسيط، يقوم بوظيفة الرابطة ligand، يرتبط بذلك الطرف المستقبل، فيشرع عندئذ الطرف الآخر للجزيء بتركيب بروتين نوعي (أي يعمل كرسيل mRNA)، بمساعدة آلة تركيب البروتين.

وبدهي أن الداروينية والمندلية الجزيئيتين المعاصرتين غير مؤهلتين، بما هو موروث في طبيعتهما، لتفسير الدور الذي تؤديه واسمات ما بعد الجينات، إن كان من حيث طبيعة هذه الواسمات، أو من حيث علاقتها بالعوامل البيئية، وبخاصة القوت الغذائي. كما أن طغيان هذين النموذجين العلميين أسهم إسهاماً مباشراً في صرف النظر عن أكثر من 98.5 في المئة من الجينوم البشري، وفي مصادرة دور هذا الجزء الضخم (واسمات ما بعد الجينات) لمصلحة الجينات التقليدية. كما أن استلابهما لهذا الدور، تسبب حتى في عدم فهم دور هذه الجينات التقليدية نفسها. كما أدى أيضاً إلى التجاهل التام للدور الحاسم والمتعاضد لجزيء RNA في حياة الخلية وتنامي الجسم<sup>7، 121، 122</sup>.

والعلماء هم أداة تحفيز طغيان العقيدة العلمية. ومع أننا لن نعرض لهذا الموضوع، لأنه يقع خارج مجال هذا الكتاب، فإن من المذهل حقاً أن يمارس علماء عظام طغيانهم على زملائهم، وأحياناً على نحو قاس جداً. ولقد لفت نظري في أثناء كتابة هذا الكتاب، ما ورد في كتاب "ستيفن هوكينغ" Stephen Hawking، الرياضي الفلكي الذائع الصيت. إن "هوكينغ" يشغل حالياً كرسي "السير إسحاق نيوتن" Sir Isaac Newton (1643-1727) للرياضيات في جامعة كامبردج. [شغل هذا الكرسي قبل "هوكينغ" بول أدريان موريس ديراك" Paul Adrian Maurice Dirac (1902-1952)، وقبل "ديراك" "جيمس كليرك ماكسويل" James Clerk Maxwell (1831-1879). ونقتبس في ما يلي ما كتبه "هوكينغ" عن "نيوتن" (المرجع 123، ص. 199 - 200):

[لم يكن "نيوتن" قريباً من القلب. كانت علاقته بالأكاديميين الآخرين تتصف برداءة السمعة. وأمضى سنواته الأخيرة في نزاعات مريرة مع بعضهم. فبعد طباعته كتاب "مبادئ الرياضيات" Principia Mathematica (أكثر الكتب تأثيراً في الفيزياء)، ذاعت شهرة "نيوتن" لدى الرأي العام، وتمت تسميته رئيساً للجمعية الملكية، ومنح رتبة "فارس"، لقب لم يسبق أن منح لعالم قبله. ولكن "نيوتن" سرعان ما دخل بنزاع شديد مع الفلكي الملكي "جان فلامستيد" John Flamsteed، الذي سبق أن زود "نيوتن" بكثير من المعطيات المهمة لكتابه "مبادئ الرياضيات"، لكن "فلامستيد" حجب عن "نيوتن" معلومات، رغب فيها في ما بعد. بيد أن "نيوتن" يرفض كلمة "لا" كإجابة على طلب يطلبه. فعين نفسه في مجلس إدارة المرصد الملكي حيث يعمل "فلامستيد"، وحاول أن ينشر قسراً المعطيات المطلوبة، والتي تخص "فلامستيد" شخصياً، ثم تدبر أمر مصادرتها وتحضيرها للنشر عن طريق العدو اللدود لـ "فلامستيد"، وهو "إدموند هالي" Edmond Halley (1656-1742)، مكتشف المذنب





المعروف باسمه (انظر المرجع 4، ص. 170 - 171). ولكن "فلامستيد" تمكن من رفع القضية إلى المحكمة، فأصدر القضاء حكماً بعدم نشر وتوزيع المعلومات المسروقة الخاصة بـ "فلامستيد". فانتقم "نيوتن" من "فلامستيد" بحذفه كل إشارة إلى أعمال "فلامستيد" في الطبقات التالية لـ "مبادئ الرياضيات".

ولكن النزاع الأكثر مرارة، نشأ بين "نيوتن" والفيلسوف الألماني "غوتفريد فيلهلم لايبنتز" Gottfried Wilhelm Leibniz (1646-1716). كان كل من "لايبنتز" و "نيوتن" قد طوراً - وعلى نحو مستقل - فرعاً مهماً من الرياضيات، عُرف بحساب التفاضل والتكامل calculus، يعتمد عليه معظم الفيزياء الحديثة. ومع أننا نعلم اليوم (الاقتباس عن "هوكينغ")، أن "نيوتن" اكتشف التفاضل والتكامل سنوات قبل "لايبنتز" (دون أن يذكر "هوكينغ" أي مرجع، يسند هذا التأكيد)، فإن "نيوتن" لم ينشر أعماله التي تبين ذلك إلا بعد أن نشر "لايبنتز" حساب التكامل والتفاضل بسنوات عديدة. ونشأ خلاف حاد حول الأولوية في حق الاكتشاف. وانقسم العلماء إلى فريقين شديدي التخاصم، أحدهما يناصر "لايبنتز"، والآخر "نيوتن". ولكن مما هو غريب جداً أن معظم المقالات التي نُشرت دفاعاً عن "نيوتن"، كتبها "نيوتن" بنفسه، وتم نشرها موقعة بأسماء أصدقائه. ومع تفاقم النزاع، ارتكب "لايبنتز" خطأً جسيماً بطلبه تحكيم الجمعية الملكية للنظر في الموضوع، وتقرير حق الأولوية، وهو يعلم - بطبيعة الحال - أن "نيوتن" نفسه هو رئيس الجمعية. وبهذه الصفة، عمد "نيوتن" إلى تعيين لجنة "محايدة" للنظر في الأمر. وبمحض "المصادفة"، كان أعضاء اللجنة كلهم أصدقاء لـ "نيوتن". ليس هذا كل ما في الأمر، ذلك أن "نيوتن" نفسه كتب تقرير اللجنة، وطلب إلى الجمعية الملكية طباعته، متهماً رسمياً "لايبنتز" بالانتحال. ومع هذا، فإن "نيوتن" لم يشف غليله في الانتقام، فعمد إلى كتابة مقالة مراجعة حول التقرير، غفلة من الاسم، ونشرها في دورية الجمعية الملكية، تتهم "لايبنتز" بالتزوير. وعندما بلغه نبأ وفاة "لايبنتز"، عبر "نيوتن" عن ارتياحه الشديد، ونُقل عنه تصريحه بأنه قد شعر بسرور بالغ لأنه حطم قلب لايبنتز.

وفي أثناء وجوده في كمبردج احترف السياسة، وكان مناهضاً عنيداً للكاثوليكية. واستطاع أن يصبح عضواً في البرلمان، وعُين في منصب أمين وقائع الجلسات الملكية. واستعمل في هذا الموقع مهارته في المراوغة، وفي النقد اللاذع، إنما بطريقة أكثر تحضراً. وتزعم حملة ضد التزوير، وتسبب في إرسال رجال كثيرين إلى المشنقة. (انتهى الاقتباس عن "هوكينغ").

ونود أن نعلق فقط على حق الأولوية في العلم، فمن الراسخ في تاريخ العلم المنشور، أن حق الأولوية بحقيقة علمية ما، إنما يعود قطعاً لمن ينشر أولاً.





### 11. 3. الداروينية المعاصرة وأصل الإنسان والتصميم الذكي

بدهي أننا لن نحاول في هذه الفقرة البرهان على أصل الإنسان، وعلى علاقة الداروينية المعاصرة بهذا الأصل. فهناك أكداً من الكتب والدراسات والأبحاث تناولت هذا الموضوع. لقد رأينا ضرورة كتابة هذه الفقرة للبرهان على إخفاق الداروينيين المعاصرين في جعل الداروينية الحديثة تجد تفسيراً علمياً صحيحاً لأصل الإنسان. وللتأكيد أن سلسلة جينوم الشيمبانزي، وتعرف معظم جيناته أتى مخيباً لتوقعاتهم بالعثور على الصلة الوثيقة بين جينوم الإنسان وجينوم الشيمبانزي، طالما أن "داروين" نفسه اعتقد اعتقاداً راسخاً أن أصل الإنسان يعود إلى القرود، وأن الداروينيين المعاصرين يقولون إن الإنسان والقرود من أصل واحد. كما أننا سنكشف عن الآثار الأخلاقية والاجتماعية والسياسية، التي تمخض عنها اعتناق مبادئ "داروين" من قبل معاصريه ومن جاء بعدهم، وعلاقة ذلك بأزمة البيولوجيا المعاصرة. آثار إماماً طُمست عمداً، أو تم تجاهلها عن قصد.

فكما هو معلوم من قبل الجميع أن هنالك اعتقادين أو نظريتين متضادتين لتفسير التطور: إما الخلق من قبل الخالق للكائنات الحية كلها دفعة واحدة؛ أي عدم وجود تطور - اعتقاد يقوم على أساس التفاسير الدينية للخلق. وإما عدم وجود خلق، وإن تطور الكائنات الحية حدث تصادفياً وعشوائياً وعلى نحو تدريجي؛ أي داروينياً، بما في ذلك تطور الإنسان ونشوؤه. ولقد كُتب المرجع رقم 4 بكامله للبرهان على أن الخلق تناول نشوء الكون (أو الأكوان)، وتطوره تطوراً تدريجياً إنما موجهاً، لينشئ الحياة، وولتتطور منها الكائنات الحية، فيُخلق الإنسان على صورة الله ومثاله، ليكون خليفته في الأرض، فيصبح الكون ذا معنى. لقد سبق أن أتينا على عرض هذه النظرية غير مرة، إنها نظرية التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى.

إننا لم نأت بهذه النظرية كي ننقل العلم إلى مستوى الغيبيات، ولكي نوحى بأن العلم عاجز عن تقديم تفسير علمي لنشوء الكون وخلق الإنسان. فتقدم العلم مستمر طالما أن هنالك فضولاً إنسانياً. بيد أن الأدلة العلمية الراسخة المتوافرة حالياً تشير إلى أن الخلق يعطي الوجود معنى يعجز العلم عن تقديمه، وأن هذا الخلق ليس غيبياً، يقف حائلاً دون تقدم العلم.

ويمكن تبسيط المنطق الذي نستهدي به في مناقشتنا لهذا الموضوع بالمثل الآتي: إذا سأل أحدنا: لماذا لون السماء أزرق؟ هنالك إجابتان متوقعتان: 1. لون السماء أزرق بسبب اعتماد تبعثر "ريلايت" (\*) Raylieght على طول الموجة. 2. السماء زرقاء لأن الله أرادها أن تكون ذات لون أزرق. فإذا قلنا إن الإجابة الأولى هي الصحيحة ذلك لأن علم البصريات يبرهن علمياً على ذلك، ولأنه لا يوجد على الأرض أي عالم لديه من العلم ليقول إن الإجابة الثانية هي الصحيحة. ولكن لا يمكن

\* اللورد رايليت (1842 - 1912)، فيزيائي بريطاني، من بين إنجازاته العلمية اكتشافه أن تبعثر الضوء يعتمد على طول الموجة.





القول بالتأكيد إن الإجابة الثانية غير علمية، فقط لأن الطرائق العلمية لا تتحدث عن تلك الإجابة. وقبل أن نفهم فيزيائياً تبعثر "ريلايت"، لم يكن هناك تفسير مرضٍ لزرق السماء. إن الإجابة الثانية (أي السماء زرقاء اللون لأن الله أرادها كذلك) موجودة قبل أن يكتشف العلماء تبعثر "ريلايت"، وستبقى فكرتها موجودة الآن ودائماً، ولن يقوض تقدمنا العلمي صحتها. لقد دعم تقدم المعرفة العلمية على الدوام التفسيرات الدينية دون أن يحل محلها أو يستأصلها. ويمكننا، بناء على ذلك، أن نفكر بأن تبعثر "ريلايت" هو الطريقة التي اختارها الله لتنفيذ رغبته في جعل لون السماء أزرق: إنه التصميم الذكي.

وتمثل الفكرة المحورية في التصميم الذكي في أن الطبيعة (الكون)، أخذت الشكل والبنية اللتين نعرفهما عنها لأن الله أرادها أن تكون كذلك. إن هذه الفكرة ليست جزماً ولا إصراراً يمكن اختبارهما بطرائق علمية. ولكن إذا ما درست هذه الفكرة ضمن السياق الصحيح، فستغدو عندئذ مفهوماً مهماً ومفيداً. فإذا كانت الطبيعة هي كما هي عليها لأن الله أراد ذلك، يمكننا عندئذ، وعن طريق النظر إلى الكون، أن ندرك ما يريد الله. ويصبح عندئذ المقراب والمجهر ليس مجرد أدواتين علميتين وحسب، بل نافذتين للنظر في إرادة الله.

ومع أن بعض "العلماء" يرفض فكرة التصميم الذكي، ويرى فيها نهاية مسدودة تحرم العقل البشري من متعة الاكتشاف التي يأتي بها العلم. ويعتقدون أيضاً أن علينا أن نلتصق بالعلم على الدوام، ونترك التفكير الديني لأنه غيبي، يمكن أن يوقف التقدم العلمي. ولكن حتى لو ارتبط هذا التقدم بمتعة الاكتشاف وحب الفضول، فهل يعلمنا العلم، أو تعلمنا التقانة، شيئاً عن القيم والأخلاق؟ أي عن إرادة الله؟ فمثلاً، يمكن للعلماء أن يتنبؤوا كيف تغير الفاعليات البشرية المناخ، ولكن العلم لا يعلمنا شيئاً ما إذا كانت هذه التغيرات جيدة أو سيئة، مفيدة أو ضارة. فالعلم لا يقول شيئاً عن التصميم الذكي، كما أنه لا ينكر هذا التصميم. وعلينا أن نستعمل المعرفة العلمية والتقدم التقني في توجيهنا إلى فعل الخير، وإلى الالتزام بالقيم والمبادئ الأخلاقية التي يعلمنا إياها الدين.

لقد نُشرت في الأشهر الأربعة بين تشرين الأول (أكتوبر) 2005، وكانون الثاني (يناير) 2006 مقالات عديدة حول جينوم الشيمبانزي (انظر الشكل 2.12. يُرجع أيضاً إلى الشكل Q.1.2)، وعلاقته بجينوم الإنسان. ومع أن المسودة الأولى لتسلسلات جينوم الشيمبانزي، الذي تتألف مجموعته الصبغية الفردانية من 24 صبغياً مقارنة بثلاثة وعشرين في الإنسان، قد أنجزت قبل أكثر من 30 شهراً (أواسط العام 2004)، فإن التسلسلات النهائية لم تُنشر إلا في شهر أيلول (سبتمبر) 2005 وذلك في مجلة "نيتشر" Nature المرموقة [انظر: (2005) 437, 69 - 76 Nature]. ولقد انكبت هذه المقالات على تحليل هذه التسلسلات، وعلى إيجاد ما يقابل بعضها في الإنسان، وعلى العلاقة التطورية بين الجينومين [انظر: (2005) 390, 16 - 17 (oct. 2005) Klingler, C. la Recherch، و Choi, C. Q. Sci. Am. 293, 36 (Nov. 2005)، و (2006) 393, 38 (Jan. 2006) Note].





ويمكن اختصار بعض هذه التعليقات بما يلي:

1. إن المسافة التطورية بين الشيمبانزي والإنسان هي أبعد بكثير مما كان يعتقد.
2. لا يمكن استنتاج أمور مهمة من مقارنة تسلسلات الجينومين ببعضها البعض توحى، ولو من بعيد، أن جينوم الإنسان اشتق من جينوم الشيمبانزي.
3. إن استبدال نكليوتيد (أساس) ما بآخر يشكل فرقاً بين الجينومين قدره 1,239 في المئة. ولكن غرز أو خبن (حذف) شذف بكاملها في الجينومين يشكل 3 في المئة؛ أي ما يعادل 90 مليون نكليوتيد.
4. إن هذه الدراسات التحليلية المقارنة لا تنبئنا بأي شيء عن الجينات التي "جعلت" الإنسان إنساناً.
5. هنالك سبع نواحٍ في جينوم الإنسان تختلف اختلافاً كلياً عما يقابلها في الشيمبانزي. منها جينات خاصة بتطور الدماغ والجملة العصبية عامة. كما أن هنالك جينات يُعبر عنها في خلايا الدبق العصبي الصغرية. إن هذه الخلايا الجذعية المناعية ذات صلة بأمراض تصيب الإنسان فقط ولا تصيب القرود، كالخرف الذي ينتج عن داء ألزايمر، والتصلب المتعدد، ومتلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز). ولكن إذا كان أصل الإنسان من القرود، فلماذا لا تصاب الأسلاف بهذه الأمراض؟
6. يستحيل البرهان على وجود أمور أكثر أهمية بالتجريب على الشيمبانزي، لأن هذا الكائن الحي لا يشكل طرازاً تجريبياً - كالفأر مثلاً - يمكن إضافة جينات معزولة بعينها إلى جينومه، أو حذف بعض جيناته. ومن ثم لن يغدو بالإمكان مستقبلاً التعرف على علاقات جديدة بين الجينومين. ولم تُبقِ هذه الدراسات التحليلية لمن كان يأمل في العثور على جينات أنسنة الإنسان (الداروينيون المعاصرون) سوى خيبة الأمل والتكهن. ذلك أنهم كانوا يتوقعون صلة أكثر وضوحاً بين الشيمبانزي - "أقرب" القرود إلى الإنسان - والإنسان. وقد انتقل الباحثون الآن إلى سلسلة جينوم الغوريلا بتمويل من "تحالف ويلكام" Wellcome Trust البريطاني، عليهم يجدون شيئاً جديداً. ولكن تقنية السلسلة أصبحت الآن روتينية، وماكنت السلسلة موجودة أصلاً، فيجب ألا تتوقف، طالما أن هنالك تمويلاً لشراء المواد والكواشف، وطالما أن على الباحثين أن ينشروا أبحاثاً كي تتم ترقيتهم، وفقاً للمقولة "النشر أو الهلاك" publish or perish (أو انشر وإلا ستهلك).





وربما يكون أهم إنجازات "داروين" نظريته بأن الأنواع تحدرت من بعضها البعض، ولكننا غير واثقين أن أحداً قبله لم يأتِ بالأفكار ذاتها. بيد أن الصراع من أجل الحصول على الغذاء ذي الكمية المحدودة في عالم تتوالد فيه الحيوانات باستمرار، وتزايد أعدادها على الدوام، أو التنافس من أجل البقاء، إن هذا المفهوم من الداروينية الأصل يعود بالتأكيد إلى الاقتصادي البريطاني "توماس روبرت مالتوس" Thomas Robert Malthus (1766-1834)، الذي نشر في العام 1798 دراسته الشهيرة "مقالة حول مبادئ السكان"، حيث أشار إلى أن التزايد المستمر للسكان يهدد الموارد الغذائية للعالم، وأوصى بالتقييد الطوعي للولادات. كما أن مفهوم الانتقاء الطبيعي إنما يرجع أصلاً إلى عالم الأحياء (عالم الطبيعيات) الإنكليزي "ألفرد رسل والاس" Alfred Russel Wallace (1823-1913).

لقد أبرز دعاة الداروينية الحديثة الانتقاء الطبيعي (الذي استبجح من "والاس") في النظرية كلها. ولكنهم لم يتقدموا بأي تفسير جزيئي - ونحن في العصر الذهبي للبيولوجيا الجزيئية - لهذا الانتقاء الطبيعي. ولم يأتِ أحد قبلنا على تفسير للتطور في العالمين اللاحي والحي يقوم على أساس التنافس للفوز بأعلى ثابتة ترابط Ka بترابط الرابطة بمستقبلها. تنافس حكمته قوى الطبيعة الأربع والقوى المنبثقة عنها التكافؤية واللاتكافؤية الخالدة في متصلة المكان - الزمن. ونتيجة التلاؤم الأنيق للشوايت الطبيعية مع بعضها البعض. تطور جزيئي موجه ذو معنى، توج بخلق الإنسان كي يصبح لهذا الكون معنى. إنه التصميم الذكي.

ولكن لم يتحدث أحد عن الآثار الأخلاقية والاجتماعية والسياسية التي خلفتها الداروينية. فالبقاء للأصلح؛ أي لمن يتكيف مع الظروف المستجدة بسهولة، يعني - على المستوى البشري على الأقل - انتفاء المبادئ الأخلاقية، وترسخ الانتهازية. كما أن القول: إن أصل الإنسان يعود إلى القردة دعا إلى الاستنتاج أن الإنسان الأبيض أرقى "تطورياً" من الإنسان الأسود. استناداً إلى هذا المفهوم اللاإنساني، تم اقتلاع الزوج من أفريقية، وسوقهم في أسوأ أشكال العبودية وأبشعها إلى القارة الأمريكية، واستعملوا كمتلكات شخصية تافهة. فُجِد الإنسان من كرامته، وتم الدوس على إنسانيته. والأمر الثالث الذي لا يقل فظاعة أن تفسير مفهوم البقاء للأقوى عَمِل كتبرير "أخلاقي" لتنظيم الحملات الاستعمارية، واحتلال معظم أفريقية وآسية بقوة السلاح، ونهب ثروات هاتين القارتين، وامتهان حقوق الإنسان فيهما. وليس من المبالغة القول إن تخلف ومآسي شعوب هاتين القارتين، وبعض شعوب أمريكا الجنوبية، إنما ترجع أصلاً إلى الأفكار التي انطوت عليها الداروينية. وأخيراً، وكما كنا ذكرنا سابقاً (يرجع إلى الفقرة 2.2.9)، فإن "فرانسيس غالتون" يُعدُّ المؤسس الرئيس لمفهوم اليوجينية؛ أي تحسين النسل البشري، التي تفضي مباشرة إلى العرقية والتمييز العنصري. ويعتقد البعض أن "غالتون"، وكان يمت بصلة قرابة قوية لـ "داروين"، كان، عندما وضع أسس هذا المفهوم العرقي، أسير أفكار "داروين".





## 11. 4. التحالف غير المتكافئ بين رأس المال والبيولوجيا

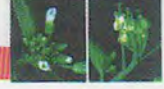
ما إن اتضح في النصف الأول من سبعينيات القرن الماضي، وبعد أن أجريت التجارب الأولى في الهندسة الجينية، أنه بالإمكان استعمال تقانة DNA المأشوب في الحصول على كميات كبيرة من بروتينات دوائية مهمة إنما نادرة (كالإنترفيرون، وهرمون النمو، والأنسولين البشري..)، حتى اكتشف البيولوجيون الجزيئيون، أن بإمكانهم أن يصبحوا أثرياء، بعد طول حياة كلها تقشف وزهد، امتدت منذ أيام "أرسطو" حتى الآن. وسارع في الوقت نفسه أصحاب رؤوس المال، الذين يتمتعون في ما يتعلق باكتشاف مكامن الربح بحدس لا يخطئ، إلى لقاء منفذي التجارب الأولى في الهندسة الجينية، لصياغة مشاريع إنشاء الشركات الدوائية، ولإبرام صفقات العمر، وبخاصة في الشاطئ الغربي للولايات المتحدة، وتحديدًا في الولاية الذهبية كاليفورنيا. وسرعان ما تحولت الأبحاث في البيولوجيا الجزيئية إلى مشاريع تجارية business، تكتب على الورق، وتطرح في سوق الأوراق المالية، فيغدو فجأة مؤسسو الشركات الناشئة والطموحة من أصحاب الملايين. ولكن، ومن أجل ألا يصبح خارج السرب، اندفع معظم الجامعات إلى إنشاء مكاتب للقانون، مهمتها تسجيل براءات الاختراع، أو إيجاد الصيغة القانونية المناسبة للحفاظ على حق ملكية الاكتشاف. وفي خلال أقل من عشر سنوات - نهاية ثمانينيات القرن الماضي - تم إنشاء عشرات شركات التقانة الحيوية، وعانت مفاهيم البحث العلمي، من مخاض عسير، خرجت منه بحلة جديدة مترفة، أغدقها عليها رأس المال، لتنكر بها ماضيها المتواضع، وتسبب، مزهوة بهذه الحلة الفخمة، مفاهيم جديدة كلياً، تركت لرب النعمة أمر تشريعها. إنه التحالف الخاسر للعلم مع سيده رأس المال. وبطبيعة الحال، اختلفت، مع قيام هذا التحالف، مصادر المعرفة عما كانت عليه تاريخياً، واختلف معها المفهوم الإنساني للبحث العلمي اختلافاً جذرياً. وكما يقال عامة، أتى هذا التحالف بلعبة جديدة كلياً، ذات قواعد مبتكرة، لا عهد للباحث ولا للبحث العلمي بها، منذ فجر التاريخ حتى أيامنا هذه. وربما ساعد على حدوث ذلك رغبة بعض الباحثين في الخروج على التقليد، الذي غدا - في رأيهم - مملاً، فلا بد من التغيير، كان ذلك مجرد تبرير للسعي وراء الثروة.

فمنذ أيام مدرسة أثينا حتى أواسط سبعينيات القرن الماضي، كانت هنالك أربعة مفاهيم رئيسة، أو مبادئ راسخة، تحكم تقدم المعرفة في العلوم عامة، وفي البيولوجيا خاصة لارتباطها بحياة الإنسان.

أولاً. إنسانية البحث العلمي (الفضول البشري)؛ أي عدم صلته بنفع مادي شخصي. ففضول الباحث، وطموحه، وربما سعيه لتحقيق ذاته، هي العوامل التي تدفع الباحث ليقوم بدراساته. وتحقيق الثروة لم يكن مطروحاً أصلاً، أو حتى لم يكن معروفاً.

ثانياً. حرية انتقال المعرفة بين العلميين وغيرهم دونما مقابل وبلا أي شروط. وبناء على ضرورة تحقيق هذا المبدأ، قامت حلقات النقاش قديماً، والمؤتمرات والندوات حديثاً. واللاحقة logos - اليونانية الأصل، التي تلحق بأسماء العلوم كافة - مثل بيولوجيا وكوسمولوجيا وجيولوجيا، وإنترولوجيا.. - اشتقت أصلاً من logo، من logos اليونانية، وتعني كلمة وكلاماً وحديثاً،





كما تعني خطاباً أو سبباً؛ أي أشياء ترتبط بالقشرة المستحدثة neocortex لدماغ الإنسان. فالمعرفة تتولد وتعمق من خلال الحديث والنقاش، اللذين يدوران بين ذوي الأمر. ولم تكن المعرفة أبداً أسيرة عقول الدارسين، مقصورةً على من يمارسها فقط.

ثالثاً. عدم وجود أي صلة مباشرة بين رأس المال الربحي الخاص وبين البحث العلمي. إن هذه الأبحاث تُجرى في الجامعات والمعاهد العلمية، التي تُموّل من خزانة المال العام، أو يتم في مؤسسات خاصة لاربحية. ومن ثم لم تكن هنالك أي سلطة لهذا التمويل على نوعية البحث العلمي، وعلى توجيهه، فكان بطبيعة الحال بحثاً في العلوم الأساسية، سيتحول عاجلاً أم آجلاً إلى بحث تطبيقي. فأبحاث اليوم هي تقانة الغد.

رابعاً. كانت الجامعات والمعاهد العلمية هي المصدر الوحيد للمعرفة. ولم ينشأ ما يعرف بـ "شركات التقانة الحيوية" biotechnology، إلا بعد أن نجحت أولى تجارب الهندسة الجينية، أو تقانة DNA المأشوب، في مطلع سبعينيات القرن الماضي (انظر أيضاً المرجع 4، ص. 322 - 323، و 418 - 419).

ولقد ولدت تقانة DNA المأشوب، أو الهندسة الجينية، فلسفة جديدة، لا عهد للبحث العلمي بها. فالأبحاث تُجرى غالباً لعزل أو اكتشاف مركب ما، يمكن تسجيله ببراءة اختراع، وحفظ حق ما يحيط بهذا الاكتشاف، أو كل ما يمكن أن يتمخض عنه مستقبلاً. فسُجنت المعرفة في فريق علمي محدد. كما سُجن هذا الفريق في أضيق حيز علمي ممكن. وعلى الباحث ألا يناقش مع أقرانه - حتى في المختبر المجاور - أي شيء عن عمله. ويجب ألا يصرح في المؤتمر العلمي بأي شيء لم يُسجل بعد ببراءة اختراع، أو يناقش أي شيء يمس سرية البحث الذي يقوم به. فالنقاش التقليدي في الممرات، أو في استراحة تناول القهوة، أو في أي مكان آخر، محظور عندما يرتبط ذلك بالبحث، خوفاً من تسرب الأفكار، و "سرقته" من قبل الآخرين. إن "ثرثرة" الباحث في حفلات الاستقبال، التي تتم عادة في أثناء المؤتمرات العلمية، خطرة لأنها قد تتسبب في "زلة لسان"، تكشف عن سر علمي خطير، كما حدث في حال استنساخ النعجة "دولي"، حيث التقط "كايث كمبل" Keith Campelle في حفل استقبال لمؤتمر علمي، جرى في مدينة نيويورك، كيف أن الباحث "الثرثار"، روى متباهياً كيف أنه نسي أن يغير وسط الزرع لخط خلوي، كان يدرسه، فجاعت الخلايا، وخرجت من الدورة الخلوية الانقسامية، ودخلت في الطور G<sub>0</sub>. وبناء على هذه المعلومة، تم استنساخ "دولي" باغتراس خلية من خلايا خط خلوي للضرع، تم تجويعه.

وتسببت هذه السرية، بطبيعة الحال، بالغيرة والحسد، والتسابق غير الموضوعي أحياناً. وترافق ذلك مع تجاوزات أدّت إلى رفع أوجه الخلاف إلى القضاء، كما حدث بشأن أولوية اكتشاف التفاعل السلسلي للبولىميراز (PCR) (انظر المرجع 4، ص. 368 - 373)، وهندسة هرمون النمو وإنتاجه بالتقانة الحيوية (انظر المرجع 4 أيضاً، ص. 416 - 417).





كما أن هذا التحالف غير المتكافئ لرأس المال مع العلم، انعكس على طبيعة الأبحاث. فالتركيز على البحث التطبيقي كسبيل إلى براءة الاختراع، التي تجلب الثروة، أدى إلى إهمال الأبحاث في العلوم الأساسية. وتم - كما سبق أن أشرنا - نسيان المقولة: بحث اليوم تقانة الغد، أي إن الأبحاث في العلوم الأساسية هي عماد الأبحاث في العلوم التطبيقية، وتوطئة لها، وذلك كما حدث - على سبيل المثال - في اكتشاف الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies.

ونجم عن هذا التحالف تغير في مصادر المعرفة. فالشركات، بما تدفعه من رواتب شهرية مرتفعة، وبما تمنحه للباحثين من ميزات، لا تتوافر عادة في الجامعات، استقطبت نخبة معينة من الباحثين، وأصبحت مصدراً رئيساً للمعرفة العلمية. فإن لم تكن تبرز الجامعات من حيث أهمية هذه المعرفة، فإنها، في أقل الحالات، منافسة لها. لقد أدى ذلك إلى تغير جذري في الغاية الحقيقية من هذه المعرفة: إنها ظاهرياً صحة الإنسان، والتخفيف من آلامه، وشفائه من أمراضه، وتحسين ظروف معيشته. أهداف معلنة ونبيلة ظاهرياً، ولكن في الحقيقة يجب أن تترافق مع تحقيق أرباح فاحشة من خلال جشع مادي مرضي. إذ كيف يموت عشرات الملايين سنوياً في أفريقية بسبب المجاعة، والملاريا (البرداء) ومتلازمة عوز المناعة المكتسب - الأيدز - (يقدر أن كل أفريقي من ثمانية أفرقة على الأكثر في أفريقية الجنوبية، مصاب بهذا المرض)، ولا تهب شركات إنتاج الأغذية من النباتات والحيوانات المحورة جينياً، وشركات تصنيع الدواء الثلاثي، الذي يقاوم فيروس عوز المناعة البشري (HIV) إلى نجدة هؤلاء التعساء! إننا نعتبر أن إخفاق المعالجة الجينية، بما تسببت به من موت لعشرات المرضى، وبما أنفق على التجارب الخاصة بها - تجارب ينقصها التروي وعدم الفهم الصحيح للجينوم البشري - مثالاً فاضح على عدم إنسانية هذا التحالف غير المتكافئ بين رأس المال والعلوم. ونرى - كما سبق أن عرضنا غير مرة - أن يتم إيقاف التجارب الخاصة بالمعالجة الجينية على الإنسان حتى يتم فهم عمل الجينوم البشري فهماً صحيحاً ومعمقاً، وإلى أن يتم التحكم بضرورة التأشيب المماثل تحكماً لا يحدث فيه أي خطأ. وأن تقتصر هذه المعالجة، ضمن الشروط الأنفة الذكر، على الأمراض حصرًا، وألاً يعتبر في يوم ما حاصل الذكاء (I.Q.) intelligence quotient المتدني هو مرض وراثي، يمكن معالجته جينياً. ونرى أيضاً - وفقاً لما أوردناه عن طبيعة التأشيب المماثل - أنه، ومهما تقدمت التقانة، سيستحيل ضبط سيورة التأشيب المماثل - كما يحدث على نحو سوي في الخلية - بحيث تغدو كالعمل الجراحي الاغتراسي، يتم فيها على نحو دقيق ونظيف استئصال جين معيب، وقرز جين سوي مكانه. إنه حُلْمٌ غدٍ بعيد، نتمنى أن يتحقق في يوم ما، إنما على نحو إنساني وأخلاقي. كما نأمل أن يتم تحريم الاستنساخ البشري، حتى العلاجي منه. والعمل على عزل الخلايا الجذعية من البالغ (وبخاصة خلايا النسيج الشحمي ونقي العظم)، ومن خلايا السائل السلوي والحبلى السري، ودراساتها لتوجيه تمايزها، ومن ثم استعمالها في المعالجات المختلفة.





## 11. 5. أزمة البيولوجيا وامتلاك الحياة ببراءات

يمثل العام 2005 الذكرى السنوية الخامسة والعشرين لقرار المحكمة العليا الأمريكية الذي قضى في العام 1980 بأن الجرثومة من جنس *Pseudomonas*، التي أدخل في بنيتها بالطرائق العادية عام 1972 (وليس بالهندسة الجينية، لأن هذه التقنية لم تكن قد عرفت بعد، إذ أن تقنية الهندسة الجينية استنبطت في العام 1973)، بلزيم (حلقة من DNA) منحها المقطرة على تفكيك بقع النفط بكفاية تفوق مقدرة أي كائن حي آخر؛ قضى القرار إذاً أن الجرثومة من صنع الإنسان، فهي أهل للتسجيل ببراءة اختراع. واستشهد رئيس قضاة المحكمة العليا "ورن برغر" Warn Berger بقول "توماس جيفرسون" Thomas Jefferson (1743-1826)، (الرئيس الثالث للولايات المتحدة): "يجب أن يتلقى الإبداع تشجيعاً سخياً"، وغدا هذا القول عقيدة تُعرف بمبدأ "جيفرسون". ولقد ذكر رئيس قضاة المحكمة العليا هذا في قرار المحكمة لمنح البراءة: "إن كل شيء تحت الشمس قابل للتسجيل ببراءة إذا ما كان من صنع الإنسان". وفي العام 1988، وبناء على هذا المنطق، مُنحت جامعة هارفرد براءة بما أصبح يعرف بالفأر الورمي OncoMouse (أنكو ماوس) (الشكل 6.11)؛ فأر سوي عُززت في إحدى صبغياته بالهندسة الجينية جين تؤهبه للإصابة بالسرطان. ولكن هل يمكن اعتبار كائن حي (حتى الآن جرثوم وفأر) جُبل في ذخيرته الوراثية جين، أو أكثر، شيئاً من صنع الإنسان؟ إن هذا النمط من المنطق والاستقراء يشكل جزءاً مهماً من أزمة البيولوجيا المعاصرة. وحتى شهر نيسان (أبريل) من العام 2005، فإن الشركات والجامعات والمعاهد الأمريكية امتلكت وحدها 18 في المئة من الجينات البشرية المسجلة في قاعدة معطيات المركز الوطني لمعلومات التقنية الحيوية - وتشكل هذه الجينات حالياً جينوم الإنسان، وعددها 23 688 جيناً - أي امتلكت ما يعادل 2 263 جيناً (كما هو معلوم، فإن تسجيل شيء ما ببراءة يعني عملياً أنه لا يمكن لأحد أن يعمل على هذا الشيء، أو يستعمله إلا، بعد الحصول على إذن من صاحب البراءة؛ إذن غالباً ما يتطلب دفع مبالغ معينة، وهو إجراء يقيد البحث العلمي كثيراً).

ولقد رفضت المحكمة العليا الكندية هذا المنطق عام 2002، وقضت إن الفأر الورمي وأشكال الحياة الحيوانية كلها تمتلك أنواعاً عديدة من خلال المتفرقة تسمو فوق المادة الخاصة التي تتركب منها هذه الأشكال. وقررت أيضاً أن أشكال الحياة ليست مجرد تراكيب للمادة. كما أن الاتحاد الأوروبي قصر بتأديب وخجل براءة الفأر الورمي على الفئران فقط، ورفض أن تشمل القوارض كافة كما تنص براءة

الشكل 6.11. صورة فأرين اغترست فيهما جينات ورمية معينة، فتحولا إلى فأرين سرطانيين يحملان أوراماً مختلفة. [عن، Stix, G. Sci. Am. 294 (2), (2006) 76-83]. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 22، العدد 9/8، أغسطس (آب) / سبتمبر (إيلول)، ص. 60-69 (2006).







هارفرد. ويسعى عادة من يتقدم بطلب للحصول على براءة إلى جعل المساحة التي تغطيها البراءة واسعة جداً في المكان والزمن. فإذا كان موضوع البراءة نوعاً من الأنواع، فُتطلب براءة تغطي الجنس بكامله - جنس الجرثومة *الدائفة* - *Pseudomonas* الذي يضم عدداً من الأنواع، أو تغطي الفصيلة التي تضم عدداً من الأجناس، كالفأر الورمي الذي شملت براءة تسجيله القوارض كافة. وإذا كنا بصدد جين ما، فالبراءة تطلب أحياناً تغطية الصبغي بكامله الذي توجد الجين فيه. حتى إن إحدى البراءات الأسترالية غطت كامل مياسم الجينات المعبر عنها EST في الجينوم البشري بكامله؛ أي حجم من التسلسلات قد يتبين مستقبلاً أنه يفوق حجم الجينات نفسها. (يُرجع من أجل تسلسلات EST إلى الفقرة 3 . 2 . 3).

إن المشكلة الأساسية لا تكمن في عدد البراءات التي تم تسجيلها حتى الآن، وليس أيضاً في المساحة المكانية والزمنية التي تغطيها كل براءة من هذه البراءات - مظهران مهمان من مظاهر أزمة البيولوجيا المعاصرة - بل تتمثل المشكلة الأساسية بتسجيل الحياة نفسها ببراءة. ومع أن طوفان عدد البراءات وأنواعها قادم لا محالة - بخاصة عندما يتم تعرف وظائف عدد أكبر من جينات الجينوم البشري، وعدداً أكبر من بروتينات بروتينومه - فإن تسجيل الحياة نفسها ببراءة يجعلنا نقف أمام صندوق "باندورا" Pandora (يُرجع، من أجل صندوق "باندورا" إلى الحاشية في نهاية الفقرة 1.9)، الذي فُتح، فخرجت منه كل الآثام والشُرور، ولم يتبق في قعره إلا الأمل والرجاء.

فمن أعطى الحق لأي جهة مهما كانت: دولة أو شركة أو جامعة؛ معهداً أو فرداً من الأفراد، أن يمتلك جيناً بشرياً هو ملك البشرية كلها؟ وكيف يحق لنا أن ندعي ملكية حياة فأر من نمط ما بمجرد أن جبلنا في ذخيرته الوراثة (في جينومه) جيناً من الجينات؟ ومما يحثنا على التمسك بما تبقى في قاع صندوق "باندورا" من أمل ورجاء - ممثلان بالقيم والمبادئ الأخلاقية - بعد أن خرجت منه الآثام والشُرور - ممثلة بالجشع المادي المرضي - أن هنالك فعلاً من يحرص على هذا التمسك. فلقد أنكر الاتحاد الأوروبي على شركة "ميرياد" Myriad للتقانة الحيوية، وقاعدتها ولاية يوتا الأمريكية، أنكر عليها حقها في ملكية الجينين BRCA1 و BRCA2 المسببين لسرطان الثدي في المرأة (يُرجع، من أجل هذين الجينين، إلى الفقرة 12.4)، وما يرتبط بذلك من ملكية المواد والكواشف والاختبارات الخاصة بالكشف عن طفرتي هذين الجينين، هذا على الرغم من امتلاك "ميرياد" براءات بهذا الخصوص [انظر، من أجل دراسة مفصلة لموضوع البراءات في نطاق البيولوجيا، إلى: Stix, G. Sci. Am. 294 (2), 76-83 (Feb. 2006)]. لقد ذكر هذا المرجع في ما سبق. لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 22، العددان 9/8، أغسطس / سبتمبر (آب/أيلول)، ص. 60-69 (2006).

إننا نرى أن مادتي الحياة؛ أي RNA و DNA والحياة نفسها، خارج حدود ملكية البشر، ولا يحق لأي جهة، مهما كانت، أن تدعي حق تملكها. إنها ملكية الخالق الذي أوجدها. ألم يؤكد كل من رئيس الولايات المتحدة ورئيس وزراء بريطانيا في 26 حزيران (يونيه) عام 2000 في إعلانهما عن الانتهاء من سَلْسَلَة ما يقرب من 98 في المئة من الجينوم، أننا نستطيع أن نقرأ الآن اللغة المقدسة لكتاب الله؟ فأين القدسية في تملك البشر لهذه اللغة؟ وأين حرمة كتاب الله نفسه؟ هل يحق لجهة ما أن تمتلك آيات من





الكتب السماوية، وتعمل على الاتجار بها؟ وخلاصة القول نرى أن يحرم تحريماً صارماً تملك مادتي الحياة RNA و DNA، وإصدار تشريعات تعاقب من يدعي ملكية الحياة وملكية مادتها، لأن الحياة و RNA و DNA هي كالكون وكالإنسان ملك من خلقها. لقد تحررت البشرية من قيود الرق والعبودية، ولا رجعة في ذلك. إن الحياة ومادتها موجودة منذ مليارات السنين قبل أن تُبتكر أجهزة وتقنيات البيولوجيا الجزيئية. لذا، فإننا نرى أن يقتصر حق الملكية في البراءات البيولوجية على المواد الدوائية بما في ذلك البروتينات.

## 11. 6. التطور الموجه والبيولوجيا المعاصرة

إن من يطالع المجلات العلمية الخاصة بنشر أخبار التّقانات الحيوية والاكتشافات العلمية في نطاق البيولوجيا الجزيئية منذ مطلع التسعينيات حتى الآن، يتشكل لديه الانطباع أن الباحثين في شركات التّقانة الحيوية، ومعاهد البحث العلمي، ومختبرات الجامعات الخاصة بعلوم الصحة والبيولوجيا الجزيئية عامة، وجدوا، أو على أبواب أن يجدوا، حلاً لعدد كبير من الأمراض، وفي مقدمتها السرطان. ولكن لدى التدقيق بهذه الأخبار، يتبين أن الاكتشافات قد تمت في المختبر فقط، وإما في الحيوان، أو في الزرع الخلوي. وأن تطبيق ذلك على الإنسان ما يزال مشروطاً بعدد من التقييدات، تجعل من تحقيق ذلك في الإنسان أمراً بعيد المنال، أو ضئيل الاحتمال. حتى إن بعض النتائج ينشر في مجلات علمية مرموقة على أنه اكتشاف مهم، يتبين أحياناً أنه مجرد خطأ محض، ذلك أن باحثاً آخر، أو فريقاً بحثياً في مختبر ما، لم يستطع الوصول إلى النتيجة المنشورة على الرغم من أنه طبق الطريقة نفسها، واتبع خطوات الباحث ذاتها. أو أن فريق بحث آخر أعلن عن توصله إلى الاكتشاف نفسه، إنما على نحو مغاير تماماً، وبرهن على خطأ الاكتشاف الأول. وهذا ما حدث لأحد الباحثين الذي أعلن عن اكتشافه جيناً يرمز بروتيناً يوجه تنامي الجنين إلى ذكر؛ أي الجين الخاص بالذكر<sup>196</sup>. وأدّى نشر البحث في عام 1987 إلى ضجة إعلامية كبيرة، لأن الاكتشاف مهم بحد ذاته، ولأنه أتى من معهد رفيع السمعة، هو معهد هوايتهد Whitehead Institute في معهد ماساتشوستس للتّقانة (MIT) الغني عن التعريف. وفي إثر تلك الجعجعة الإعلامية التي جعلت من صاحب الاكتشاف نجماً تلفازياً ساطعاً، نشر في العام 1990 فريقاً بحث بريطانياً ما يشير إلى أن الجين الصحيح موجود أيضاً على الصبغي Y إنما في غير المكان الذي تم تحديده في البحث الأول، وأن الاكتشاف الذي أثار الضجة كان مجرد خطأ صرف. ويجسد هذا المثال الرغبة الجامحة لدى بعض الباحثين في الفوز بقصب السبق، وتسجيل براءات الاكتشاف على نحو متعجل. وعلينا أن نتذكر أيضاً فضيحة "هوانغ" التي حدثت مؤخراً.

في مطلع السبعينيات من القرن الماضي، أعلن الرئيس ريتشارد نيكسون أن الإدارة الأمريكية بصدد شنّ حرب على السرطان، وأنه في خلال سنوات (بالتأكيد قبل نهاية القرن العشرين)، سيكون السرطان قد قهر كلياً، إمّا علاجياً، أو عن طريق اللّقاحات، ورُصدت لذلك الأموال اللازمة. ولكن المعركة، في ما يبدو كانت غير متكافئة الأطراف. ولم يُقهر أي نوع من السرطان، ما عدا سرطان عنق الرحم الذي قيل مؤخراً إنه تم تحضير لقاح مضاد يجعل المرأة منيعة ضد الإصابة بهذا النمط من السرطان، لأن سببه هو





فيروس الورم الحليمي (يرجع إلى الشكل 20.8، C،) إذ ما تم فعلاً هو تحضير لقاح بقي من الإصابة بهذا الفيروس. إننا لم نقصد، من خلال هذا العرض، الإقلال من أهمية الاكتشافات، أو من مبلغ الاختراقات التي حققتها البيولوجيا الجزيئية في غضون السنوات الخمسين المنصرمة، ومقدمة هذا الفصل تشهد على ذلك (الفقرة 1.11). لقد أردنا فقط أن نبين الدور الكبير الذي أدّاه طغيان العقيدة العلمية، والتحالف غير المتكافئ بين العلم ورأس المال، وسذاجة تبسيط العلاقة بين النمط الجيني والنمط الشكلي بالتأكيد المفرط أن الخصائص الشكلية والبنوية والوظيفية للكائنات الحية (بما في ذلك الإنسان) مرمزة كلها في جيناته المسؤولة عن تركيب البروتينات، وإهمال - كما ذكرنا غير مرة - دور أكثر من 98.5 في المئة من DNA خلايانا، وأهم من ذلك إهمال دور RNA؛ أي اختزال الإنسان - بفكر تجريدي ومادي صرف - إلى أقل 24 ألف جين، وإلى البروتينات المرمزة فيها. حتى في هذا الفكر الاختزالي التجريدي، لم يؤخذ دور معظم ذخيرتنا الوراثية ودور RNA في ضبط عمل هذه الجينات، ولا الترابط التآزري الحاسم للجينات المرمزة للبروتينات في إنجازها وظائفها. كنا في الماضي نحاول أن نبرهن ببساطة على أن الصفة الوراثية في تجارب "مندل"، وفي دراسات "دارون" هي الجين، والعكس بالعكس. كنا نحاول أن نجد تفسيراً لظواهر بيولوجية عديدة من خلال الانتقاء الطبيعي، نموذج علمي غير قابل للنقاش؛ قادر على أن يحتوي في ثوبه الفضفاض أي ظاهرة بيولوجية ذات علاقة بالتطور. إن اعتناق المندلية والداروينية كنموذجين paradigms علميين غير قابلين للمراجعة، وقسر جميع الاكتشافات العلمية على التلاؤم مع هذين المبدئين المحرّمين، إن هذا الاعتناق الإيماني، هو المسؤول عن إهمال دراسة تشكل الجنين والتمايز الخلوي، ومن ثم أهمية تفاعل الرابطة بالمستقبل، وتلمس أهمية ثابتة الترابط (Ka) بينهما كموجه ومحرك لهذا التشكل والتمايز (تشكل الفرد ontogeny وتشكل النوع phylogeny؛ أي التطور). وهو المسؤول أيضاً عن إهمال دور RNA، ودور أكثر من 98.5 في المئة من DNA خلايانا، وكذلك دور الهستونات الخمسة (البروتينات القلوية التي تشكل مع DNA مادة الصبغيات، أو الكروماتين). لقد نجم هذا الإهمال - كما ذكرنا مراراً وتكراراً - عن التركيز المفرط (نتيجة للاعتناق الإيماني للمندلية والداروينية خاصة) على الجينات وحدها، وقصر النمط الظاهري قصراً كلياً على هذه الجينات لأنها مرمزة للبروتينات.

وللبرهان على أن الانتقاء الطبيعي - إذا وجد - لا يستطيع إيجاد تفسير واضح لكثير من الظواهر التطورية الواقعية، يمكننا أن نشير - كمثال عملي واحد - إلى العلاقة بين الطفرة (التي تحدث، وفقاً للداروينية على نحو عشوائي تصادفي، ويستبقي التطور الدارويني ما هو ملائم - أي مفيد - منها، ويلغي ما هو غير مفيد أو ضارّ، فالتطور إذاً عشوائي بحث، ويتعارض تعارضاً كلياً مع تطور موجه ذي معنى)، يمكننا إذاً أن نشير إلى العلاقة بين الطفرة والأمراض الوراثية (يرجع إلى الفصل الرابع، وبخاصة الفقرات 1.4 و 2.4 و 3.4 المتعلقة بفقر الدم المنجلي وداء هنتنغتون والتليف الكيسي). ولن يضير القارئ أن نذكر مرة أخرى أن الانتقاء الطبيعي لا يجد تفسيراً صحيحاً لنشوء نوعين مختلفين في وسط بيئي واحد sympatry، ونشوء نوع واحد في وسطين بيئيين مختلفين ومنفصلين عن بعضهما البعض جغرافياً allopatry. كما أن مفهوم التلاؤم؛ أي بقاء الأصلح؛ يبقى نسبياً وغير مطلق، كما أكدنا غير





مرة. ففي حال ندرة الغذاء، يكون الأفضل - المتلائم الأفضل - هو الإنسان النحيل. وفي حال وفرة الغذاء، يكون المتلائم الأفضل هو السمين. وهذا ما نشهده باستمرار عندما نقارن الأفريقيين الجياع عادة بالأمريكيين المتخمين عامة. كما أن الداروينية تنفي - كما سبق أن ذكرنا - وراثه الصفات المكتسبة؛ أي اللاماركية (نسبة إلى "لامارك"). ولقد تم مؤخراً (كما سبق أن ذكرنا) البرهان على أن الصفات المكتسبة في كل من نبات العربية وذبابة الفاكهة، يمكن أن تورث مدة ثلاثة أجيال. وأن ندرة الغذاء في هولندا مثلاً، انتقلت تأثيراتها - كصفات مكتسبة - بعد الحرب العالمية الثانية عبر ثلاثة أجيال أيضاً<sup>57</sup>.

إن الانتقاء الطبيعي (محرك التطور الدارويني) لا يقدم إذاً تفسيراً واضحاً لكثير من الظواهر التطورية البيولوجية، ومنها العلاقة بين الطفرة والأمراض الوراثية. ونود هنا أن نعرض - على سبيل المثال - لفقر الدم المنجلي sickle cell anemia، أو مرض الخلايا المنجلية sickle cell disease (يرجع، من أجل التفاصيل إلى الفقرة 4.1)، كمثال يبرهن في حقيقة حدوثه، وواقع هذا الحدوث، على حدوث التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى بدلالة ثابتة الترابط (Ka).

إن هذا المرض يحدث، في ما يبدو، في المناطق التي تغزر فيها المستنقعات - أصلاً في إفريقية وآسية - فينتشر فيها البعوض من الجنس أنوفيليس *Anopheles*، إذ تضع الأنثى بيوضها على سطح الماء، فيتم التنامي الجنيني وتشكل اليرقة. وغالباً ما تكون الأنثى مسؤولة عن نقل عامل الملاريا (البرداء) البذيري وحيد الخلية الحيواني، أو المتصورة (البلاسموديوم) المنجلية *Plasmodium falciparum*. ولكي يحمي الجسم نفسه من المرض، تنشأ طفرة، تستبدل بالغلوتامات في الموقع السادس من السلسلة بيتا في الهيموغلوبين الطبيعي الحمض الأميني الفالين، ويتشكل الهيموغلوبين المنجلي، لأن شكل الكريات الحمر يصبح في متماثلي الزيجوت (الذين يرثون نسخة طافرة من كلا الوالدين) منجلياً (يرجع إلى الشكل 4.1)، وليس قرصياً. إن هضم الهيموغلوبين المنجلي من قبل المتصورة المنجلية أكثر صعوبة - بسبب تليف جزيئاته - من هضم الهيموغلوبين السوي الذي هو كروي الشكل. فالطفرة حدثت إذاً لتفيد الجسم، فحدوثها موجه، وليس عشوائياً كما يقتضي الانتقاء الطبيعي. ونستبعد أن تكون قد حدثت طفرات أخرى تم استبعادها، وأُبقي على هذه الطفرة فقط بسبب ثباتها<sup>197</sup> (لأنها طفرات رئيسة توجد في الأعراس - البيوض والنطاف - أي في خلايا الخط المنتش germ line، وتعرف بالطفرة المنشئة founder mutation). هذا من جهة، ولعدم حدوثها كطفرة في نقطة ساخنة، أو طفرة النقطة الساخنة hot spot mutation<sup>197</sup> (طفرات الخط المنتش الأخرى الثانوية الأكثر شيوعاً) من جهة أخرى. ويوجد جين السلسلة بيتا في الصبغي الحادي عشر لدى الإنسان.

يمكننا أن نصادف في الإنسان ثلاث حالات في ما يتعلق بجين السلسلة بيتا: 1. حالة الإنسان السوي متماثل الزيجوت حيث لا توجد طفرة الهيموغلوبين المنجلي، وحيث للكريات الحمر كلها شكل قرصي سوي. 2. حالة الإنسان متغاير الزيجوت في ما يتعلق بالطفرة؛ أي إنه ورث نسخة سوية من أحد والديه، ونسخة طافرة من الوالد الآخر. إنه حامل للطفرة، لكنه لا يُظهر أعراض المرض (فقر الدم)، فهو لأعراضه asymptomatic - أو عديم الأعراض. وتبلغ نسبة الكريات الحمر المنجلية في الدم



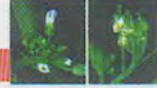


الوريدي لفرد من هذا النمط 1 في المئة فقط. 3. حالة الإنسان متماثل الزيجوت في ما يتعلق بالطفرة؛ أي إنه ورث نسخة طافرة من كل من والديه. يكون الفرد في هذه الحالة مريضاً بفقر الدم المنجلي، وتظهر بوضوح أعراض المرض: الوهن والدوار والصُّداع والحمى وخفقان القلب وضيق التنفس. وتكون نسبة الكريات الحمر المنجلية في الدم الوريدي للمريض قرابة 50 في المئة (انظر المرجع 2، ص. 169، و ص. 168 - 172). وكما هو معلوم، فإن السلسلة بيتا - كالسلسلة ألفا وككل الببتيدات والبروتينات الأخرى - تنشأ نتيجة ترجمة رسيـل نوعي من RNA (mRNA)، يُنتسخ عن الجين التي ترمز البروتين. وبعد أن ينضج هذا الرسيـل داخل النواة (يعاني التجديل والتقلنس والتذييل، انظر المرجع 4، ص. 249 - 258)، يرتحل إلى سيتوبلازما الخلية حيث يترجم إلى السلسلة الببتيدية المرمزة. ويتم الانتساخ - كما هو معروف أيضاً - بترابط الجين كربيطة بإنزيم بوليميراز RNA كمستقبل (انظر الشكل 8. 7 - ج، ص. 251، المرجع 4). إن الجين؛ أي DNA، يعمل هنا كربيطة - على الرغم من ضخامة حجمه - وإنزيم البوليميراز - سيد الجزيئات، لأنه يتألف من 12 جزيئاً بروتينياً - كمستقبل.

إن مرض فقر الدم المنجلي، أو مرض الخلايا - الكريات الحمر - المنجلية، شأنه في ذلك شأن عدد من أمراض الطفرات المنشئة<sup>197</sup> (التليف الكيسي والصُّبـاغ الدموي الوراثي hereditary hemochromatosis - أي تحمل فرط الحديد - وتجلط الدم وسمية الكحول وتحمل اللاكتوز والصمم، وربما مرض هنتنغتن وأمراض وراثية كثيرة أخرى، لم تدرس بعد وراثياتها دراسة مفصلة)، إن هذه الأمراض إذاً مهمة لأسباب عديدة، نذكر منها سببين رئيسيين فقط. الأول منهما يتعلق بالانتقاء الطبيعي الدارويني (بتعليل الحدوث الموجه للطفرة، وتفسير هذا الحدوث، وشرح خصوبة حملتها، وتواتر الطفرة). أمّا السبب الثاني فيتعلق بالتطور الجزيئي الموجه ذي المعنى.

يرى معتقو الداروينية أن الطفرة المنشئة حدثت - في متغايري الزيجوت - للحماية من المرض (انظر، من أجل التفاصيل، المرجع 197)، فهي، كما سبق أن عرضنا، طفرة موجهة (على الرغم من أن الداروينية تقوم على عشوائية وتصادفية الطفرة، أو حدوث الطفرات). ولكنها عندما تصبح متماثلة الزيجوت، فإنها تقضي على حاملها عند الولادة، أو قبل سن البلوغ، فيمنعها الانتقاء الطبيعي "الدارويني" من الانتشار (مع العلم بأن مفهوم الانتقاء الطبيعي يعود إلى "والاس"): فالطفرة المنشئة مفيدة - وفق تفسيراتهم - في متغايري الزيجوت، وضارة جداً - مميتة - في متماثلي الزيجوت. فقوة الإفادة تتوازن مع قوة الضرر. وهذا هو "الانتقاء المتوازن" balancing selection، لأن العمر المتوسط لمتغايري الزيجوت (حَمَلة الطفرة اللاأعراضيين) أطول من متوسط عمر الأشخاص الأسوياء، وأكثر خصوبة منهم (تزيد خصوبة حَمَلة طفرة الخلايا المنجلية 15 في المئة على خصوبة الأسوياء). وهنالك عشرات ملايين الأمريكيين الذين يحملون خَلَّة (طفرة) فقر الدم المنجلي والتليف الكيسي والصُّبـاغ الدموي. ألم يكن حرياً بالتطور الدارويني أن يتخلص من هذه الطفرات - التي ينشرها حملتها اللاأعراضيون بخصوبة تفوق خصوبة الأسوياء - عوضاً عن نشرها؟ إن استبقاء الطفرة المنشئة في حَمَلتها اللاأعراضيين متغايري الزيجوت (الذين ورثوا نسخة واحدة من الجين الطافر) يحمل في طياته خطر تزواج هؤلاء الحَمَلة في ما





بينهم، فيموت الأبناء متمثلو الزيغوت، ويكون ضرر الطفرة قد أصبح أكبر بكثير من فائدتها، ويكون "الانتقاء المتوازن" قد عمل، بسبب اختلاله، بعكس ما ارتجاه دعاة الانتقاء الطبيعي "الدارويني". أضف إلى ذلك أن تواتر الطفرات المنشئة وشيوعها، يفوق مئات - بل حتى آلاف - المرات تواتر الطفرات النمطية التي تسبب الأمراض الأخرى (كطفرة التقزم مثلاً). إن الطفرات المنشئة تتواتر عدة مرات - أي تصادف في عدة أفراد - في كل مئة فرد من السكان، في حين أن الطفرات النمطية الممرضة تتواتر مرة واحدة - أي تصادف في فرد واحد - في كل بضعة آلاف إلى بضعة ملايين فرد من السكان.

إن عدم التخلص من الطفرة المنشئة، لا يرجع - في رأينا - إلى "الانتقاء المتوازن" الناتج عن فعل القوتين المتعاكستين (قوة الفائدة وقوة الضرر) لمتغاييري ولتمثالي الزيغوت، وزيادة خصوبة متغاييري الزيغوت، وارتفاع تواتر الطفرة المنشئة مقارناً بالطفرات النمطية الممرضة الأخرى بل يرجع إلى أن ظاهرة التأشيب المماثل لم تستطع التخلص منها بسبب ثابتة الترابط (Ka) المرتفعة - كما نتوقع - لجين الطفرة المنشئة نفسها كربيطة بإنزيم بوليميراز DNA كمستقبل، فيتم تنسخها (تكررها) على نحو مستمر، ولإنزيم بوليميراز RNA، كمستقبل أيضاً، فيتم انتساخ الجين الطافر على نحو دائم إلى رسيل، يترجم إلى البروتين الطافر، حتى ولو كان هذا التنسخ وهذا الانتساخ يحدثان بنسبة متدنية (1 في المئة تقريباً في ما يتعلق بمرض الخلايا المنجلية أو فقر الدم المنجلي في متغاييري الزيغوت). ولو كان الانتقاء الطبيعي "الدارويني" المتوازن هو المسؤول فعلاً عن إبقاء الطفرة في متغاييري الزيغوت لفائدتها في مقاومة المرض، فكان حرياً بهذا الانتقاء أن يتخلص من تلك الطفرة ما دام العامل الممرض قد زال منذ عشرات، إن لم يكن مئات الأجيال (أتت طفرة مرض الخلايا المنجلية، أو فقر الدم المنجلي، مع الزنوج الذين أقتلعوا من مواطنهم الأفريقية، وتم بيعهم في أمريكا منذ القرن التاسع عشر). كما أن البعوض المسبب للملاريا أصبح نادراً جداً في معظم أرجاء الولايات المتحدة الأمريكية.

أمّا السبب الثاني لأهمية أمراض الطفرات المنشئة (بالإضافة إلى السبب الأول الذي هو التأشيب المماثل)، فيتمثل في أنها تقدم أمثلة أنيقة عن دور ثابتة الترابط (Ka) في حدوث التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى. ولقد ذكرنا غير مرة أن ثابتة الترابط هي التعبير الفعلي لفعل القوى (الروابط) التكافؤية واللاتكافؤية، وليدة فعل القوى الطبيعية الأربع (قوة الثقالة أو الثقاقل والقوتان النووية القوية والضعيفة والقوة الكهروطيسية) الخالدة في متصلة المكان - الزمن. إن ثابتة الترابط بين الجين كربيطة وإنزيم بوليميراز RNA كمستقبل هي - كما نتوقع - أعلى ما يكون في حالة الأشخاص الأصحاء. أمّا في حال الأشخاص متغاييري الزيغوت - في مرضى فقر الدم المنجلي مثلاً - حيث تكون نسبة الكريات الحمر المنجلية هي واحد في المئة فقط، فإن جين النسخة السوية (سواء ورثت من الأم أو من الأب)، هي التي ترتبط بإنزيم بوليميراز RNA (بسبب ثابتة الترابط المرتفعة) أكثر بكثير من ارتباط الجين الطافر بالإنزيم بسبب تدني ثابتة الترابط لهذين الجزيئين. وهذا ما يفسر تدني نسبة الكريات الحمر المنجلية في متغاييري الزيغوت لمرضى الخلايا المنجلية. أمّا في حال الأفراد متمثالي الزيغوت (حيث يرث المريض نسختين طافرتين من والديه)، فإن نسبة الكريات الحمر المنجلية تكون 50 في المئة تقريباً (لا يمكن لهذه النسبة أن تكون أعلى





من ذلك بكثير، وإلا فإن الفرد يموت عند الولادة بسبب نقص الأكسجين الناتج عن عدم كفاية وفاعلية الهيموغلوبين المنجلي في تثبيت الكمية الكافية من الأكسجين في رئتي الوليد).

وترجع هذه النسبة؛ أي 50 في المئة - في رأينا - إلى أن سيرورة التأشيب المماثل تُصلح جيناً من الجينين الطافرين في أثناء انقسام الخلايا أرومة الكريات الحمراء erythroblasts وهي ما تزال في نقي العظم. فيحل جين سوي مكان جين طافر في نسخة من النسختين الطافرتين الموروثتين، أو على الأصح تقوم نسخة مخبأة من RNA - كما هي الحال في طفرة "هوتهد" لنبات العربية - بإعادة إحدى جيني السلسلة بيتا إلى النمط السوي. كما يمكن أن يتم هذا التصليح في أثناء تركيب DNA في الطور S من الدورة الخلوية لأرومة الكريات الحمراء، فيحل الأساس الصحيح (أساس أو نكليوتيد التيمين) في محل الأساس الطافر (أساس أو نكليوتيد الأدينين) (يُرجع إلى الفقرة 1.4). وسواء أتم التصليح بسيرورة التأشيب المماثل، أم في أثناء تركيب DNA في بعض خلايا أرومة الكريات الحمراء الآخذة بالانقسام، فإن ثابتة الترابط المرتفعة للجين السوي بإنزيم بوليميراز RNA، يؤدي إلى انتساخ ما يقرب من 50 في المئة من الهيموغلوبين السوي. ونعود لنلمس من جديد في آليتي التصليح كلتيهما دور ثابتة الترابط في بقاء (البقاء على قيد الحياة) المرضى الذين، لولا ذلك، لقضوا في أثناء الولادة. إن متغاييري الزيجات أولاً ثم متماثلي الزيجات، في ما يتعلق بالطفرات المنشئة، يبرهنون على نحو أنيق على دور ثابتة الترابط في التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى كتعبير عن القوى التكافؤية واللاتكافؤية المنبثقة عن القوى الطبيعية الأربع. وعلى اعتبار أن ثابتة الترابط هذه هي التي تحدد أي الجينين سينتسخ، فهي مسؤولة إذاً عن التبصيم الجينومي genomic imprinting؛ أي تحديد نسخة الجين الأمومية أو الأبوية التي ستتسخ في مرحلة محددة تماماً من مراحل تنامي الفرد.

وخلاصة القول: إن سيرورة الخلق حدثت في هذا العالم مرتين: خلق الكون (أو الأكوان) بحدث الانفجار الأعظم، فولدت القوى الطبيعية الأربع، ثم القوى التكافؤية واللاتكافؤية المنبثقة عنها. وقادت هذه القوى معبراً عنها بقيمة ثابتة الترابط (Ka)، مع تلاؤم الثوابت الطبيعية تلاؤماً أنيقاً مع بعضها البعض، قادت إذاً هذه القوى وهذا التلاؤم التطور الجزيئي الموجه ذا المعنى (من الأبسط إلى الأعقد من حيث البنية، ومن الأقل إلى الأكثر أداء وكفاية من حيث الوظيفة) إلى السيرورة الثانية المتمثلة بخلق الإنسان. فالتطور الجزيئي الموجه ذو المعنى استمر حتى القرود إنسانيات الشكل (الشيمنانزي مثلاً)، حيث توقف وانقطع خطه. وخلق الإنسان - خليفة الله في الأرض - بتحرر طرفيه العلويين، وبتشكل حنجرة ذات الشكل الفراغي الفريد وحبالها الصوتية الاستثنائية، وبتقابل إبهامه مع الأصابع الأربعة الأخرى، وأخيراً بنشوء القشرة المستحدثة neocortex لدماغه. لقد بدأ هذا التطور الموجه ذو المعنى بسيرورة الخلق الأولى، واستمر حتى سيرورة الخلق الثانية بسباق بين الرابطة والمستقبل للفوز بأعلى ثابتة ترابط (Ka). وليس الجينوم البشري، من حيث البنية والوظيفة، سوى تعبير دقيق وأنيق عن هذا الخلق وهذا السباق. ونرى أن على البيولوجيا الجزيئية المعاصرة أن تتجه في دراستها للتطور وللجينوم البشري إلى فهم آلية هذا السباق، فقد تدرك عندئذ حتمية سيرورتي الخلق المذكورتين آنفاً.







## الفصل الثاني عشر

### هل أسباب نشوء الجينوم البشري قابلة للإدراك؟

#### 12. 1. هل أسباب نشوء الكون قابلة للإدراك؟

إن الإجابة على هذا السؤال، تستدعي، وفقاً لنظرية التطور الجزيئي الموجه، طرح السؤال التالي: هل أن أسباب نشوء الكون قابلة للإدراك؟ لقد صاغ مؤلف هذا الكتاب (الجينوم البشري وأخلاقياته) هذه النظرية عام 2000<sup>198</sup>، وسعى باستمرار إلى تطويرها وترسيخها<sup>199</sup>،<sup>4</sup>. وكما سبق أن عرضنا غير مرة، فإن غاية هذا التطور تتمثل بظهور حياة ذكية على الأرض، توجه خلق الإنسان - خليفة الله في الأرض - على صورة الخالق ومثاله. فظهور الإنسان لم يكن حدثاً عرضياً وتصادفياً وطارئاً، بل كان أمراً حتمياً لا يمكن تجنبه. فالقوى الطبيعية الأربع الخالدة في متصلة المكان - الزمن (إرادة الخالق)، والقوى التكافؤية واللاتكافؤية، معبراً عنها بثابتة الترابط  $Ka$ ، وتلاؤم الثوابت الطبيعية تلاؤماً أنيقاً مع بعضها البعض، وجهت كلها التطور ليصل إلى حتمية خلق الإنسان. إن أناقة الكون وجمال مكوناته، استوجبت وجوده، وكان ذلك بسيرة الخلق.

يتألف الكون القابل للرصد - كما سبق أن أشرنا - من المادة كما نعرفها، ومن الطاقة. ويشكل هذا الكون المرئي (القابل للرصد) قرابة 4 في المئة من الوجود. أما معظم الوجود (96 في المئة) فغير قابل للرصد، ويتألف من مادة سوداء باردة (26 في المئة) ومن طاقة معتمدة<sup>200</sup> (76 في المئة)، ويشكل الترينو القسم الأساسي منه<sup>200</sup>. ويشتمل كوننا المرئي على  $7 \times 10^{22}$  نجم مرئي<sup>201</sup>، تتوزع فيما يبدو على مئات مليارات المجرات. وبالنظر إلى أن المادة السوداء الباردة هي مادة ليست عادية (أي لا تتألف من الكواركين الفوقي UP والتحتي Down، والإلكترون، والإلكترون - نترينو؛ الفصيلة الأولى من الجسيمات الأولية التي تشكل المادة العادية)، فهي المادة الوحيدة التي يمكن أن تقيم توافقاً منطقياً بين الفوتون عديم الكتلة من جهة، وكتلة المادة كما نعرفها، فتطمس بذلك الفرق بين الضوء والكتلة.

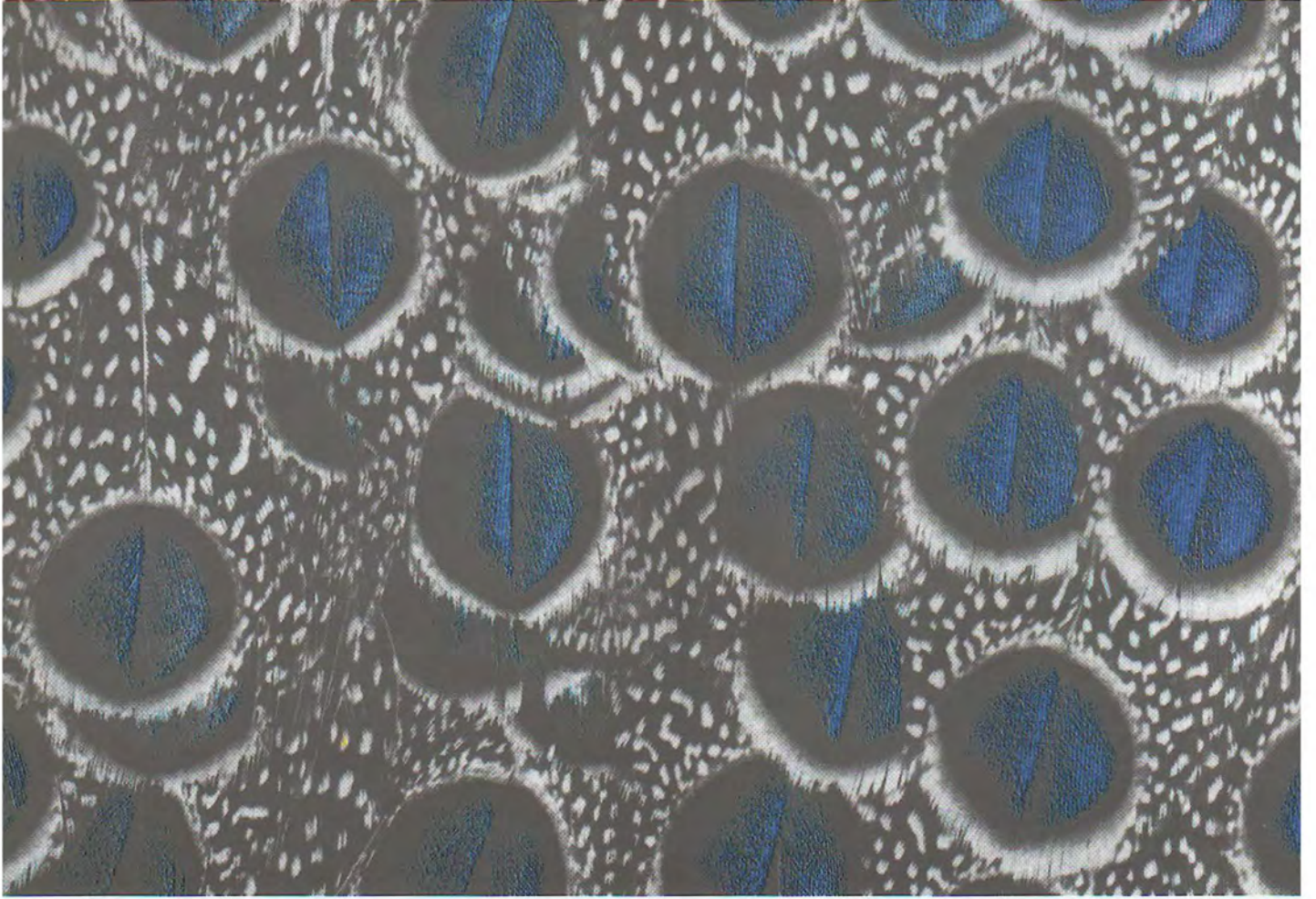


أمّا في ما يتعلق بالطاقة المعتمدة، فإنها مسؤولة فيما يبدو عن توسع الكون، وملء الفضاء الناجم عن هذا التوسع، فهي طاقة طاردة أو دافعة repulsive، إنما البرهان القاطع على ذلك لم يتوفر بعد<sup>200</sup>. وقد يكون من المفيد أن نذكر (ما سبق أن عرضنا له)، على سبيل المقارنة البحتة، التشابه بين بنية الكون المرئي (4 في المئة فقط) والكون اللامرئي (96 في المئة) من جهة، وبين بنية الجينوم المرئي للبروتينات (النمط الشكلي المرئي)، ويشكل أقل من 1.5 في المئة، والجينوم "غير المرئي" الذي يشكل أكثر من 98.5 في المئة من جهة أخرى.

ولكن لنعد إلى السؤال الأساسي الذي تفرع عن عنوان هذا الفصل: هل أسباب نشوء الكون قابلة للإدراك؟ أو هل يمكن فهم الكون ونشوءه بتعابير، أو علاقات، أو حتى قوانين، سهلة وبسيطة وقابلة للفهم، ومن ثم قابلة للإدراك؟ إن الإجابة بالإيجاب على هذا السؤال ستعني بشكل أو بآخر انقطاع العلاقة كلياً بين العلم والفلسفة، وبمعنى أدق موت الفلسفة موتاً نهائياً لا رجعة فيه<sup>202</sup>. وقد يُخيل للبعض، مع التقدم الهائل الذي حققته العلوم كافة، [نظرية المجموعات فيما يتعلق بالرياضيات، ونظرية تناظر عناصر المجموعة الواحدة، التي سمحت بقوتها لـ "موري غيل - مان" Murray Gil-Mann (1929-2006)، الذي نال جائزة نوبل في الفيزياء عام 1969 (انظر المرجع 4، ص. 50، في ما يتعلق بتناظر الكواركات) بالتنبؤ بوجود الكواركات. كما أتاح موضوع التناظر في المجموعة الواحدة للكيميائي الروسي "ديميتري إيفانوفيتش مندلييف" Dimitri Ivanovitch Mendeliev (1834 - 1907) باكتشاف الجدول الدوري. وسمح في الثلث الأول من القرن الفائت بمواءمة الكونيات (الكوسمولوجيا) مع ميكانيك الكم أو الميكانيك الكوانتي، وتناظر الكواركات الستة مع الليبتونات الستة التي تشكل مادة الكون، وأتاح أخيراً سلسلة الجينوم البشري]. يخيل للبعض إذاً أننا على تخوم نهاية العلوم. اعتقد شخصياً - كيبولوجي - أن الأمر ليس كذلك، وتبقى هنالك في البيولوجيا أكثر من غيرها من العلوم الأخرى ثقب سود، يصعب أحياناً، وقد يتعذر في أحيان أخرى، إدراكها. هذا ويمثل الشكل 1.12 نمطاً من أنماط التناظر الشائع في الطبيعة.

كانت مدرسة أثينا، ممثلة هنا بأفلاطون (تلميذ سقراط وأستاذ أرسطو، 428 - 348 أو 347 قبل الميلاد) مفتونة بجمال الهندسة وأناقة الأرقام، ومأخوذة بالأعمال الفيزيائية التي تقوم بها المدرسة الفيثاغورية فيما يتعلق بالأدوات الوترية والأنغام، ومفتونة أخيراً بروعة انتظام وأناقة حركة الأجرام السماوية؛ كانت هذه المدرسة ترى أن الكون قابل للإدراك لأن له بنية جميلة وأنيقة. وهو ذو بنية لأنه خُلق من قبل إله مختص بالرياضيات. فكتاب الكون مكتوب بلغة رياضية، لذا فالكتاب قابل للفهم. ويعبر "أفلاطون" عن ذلك بتعابير أكثر دقة: إن بنية الكون هي من صنع أفكار الله، التي هي علاقات رياضية. فالبساطة والتناظر هما أساس وضوح الكون<sup>202</sup>.





#### الشكل 1.12. صورة سطح

جزء من ريش الطاووس تظهر تفاصيل

ألوان الرياش وتناظرها. لقد افتنن الفلاسفة

اليونانيون بجمال التناظر في الطبيعة، وألهب تفكيرهم

وخيالهم. وكنا قد أشرنا إلى موضوع هذا التناظر في المادة،

وبخاصة الكواركات (يُرجع إلى الشكل 3.2 القسم A) والجدول

الدوري للعناصر الكيميائية. كما كنا قد عرضنا لظهور هذا التناظر في

الكائنات الحية كما نراها اليوم، والتي ظهرت في الزمن الكمبري،

ممثلاً بقطبيتها وتناظرها ثنائي الجانب (يرجع إلى الشكل 11.3).

وبدهي أن الانتظام والتراتب في المادة وفي الكائنات الحية

يعاكسان الشوش (التوزع السيئ للطاقة)، كما يعاكسان

الأنثروبوية (التوزع السيئ للمادة). [عن

Postel - Vinay, O. La Recherche

. [370, 34 - 41 (2003)





لقد عَبَرَتْ أراء "أفلاطون" القرون، وتحدث عنها مثلاً كل من الفيلسوف الهولندي "باروخ سبينوزا" Baruch Spinoza (1632-1677)، والفيلسوف الرياضي الألماني "غوتفريد ويلهيلم لايبنتز" Gottfried Wilhelm Leibniz (1646-1716)، وآخرون كثر. ولكن في النصف الأول من القرن الفائت، أثار "ألبرت آينشتاين" Albert Einstein (1879-1955)، الذي نال جائزة نوبل عام 1921، وصاحب الشكل الفيزيائي لنظريتي النسبية الخاصة والعامة، في حين أن "هنري بوانكاريه" Henri Poincaré (1854-1912) وضع نظرية النسبية بصيغة رياضية قبل "آينشتاين" بسبع سنوات على الأقل. (انظر المرجع 4، الفهرس)؛ أثار "الشكوك حول إدراك نشوء الكون" عندما قال: "إن أكثر الأمور في الكون بعداً عن الإدراك كون الكون قابلاً للإدراك". ثم عبر على نحو أوضح عن هذا الشك بالإشارة إلى وجود ذلك التناقض في نشوء الكون من جهة، وإدراكه من جهة أخرى، بقوله: "يتمثل ما هو مبهم على نحو أزلي في ما يتعلق بالكون بقابلية إدراكه".

## 12. 2. المبدأ البشري

ولكن فيزيائي القرن العشرين أوجدوا حلاً ملائماً للتناقض الذي أثاره "آينشتاين" بصياغتهم المبدأ البشري Anthropic Principle، الذي ألمحنا إليه غير مرة. ففي عام 1974 صاغ الفيزيائي الفلكي الإنكليزي "براندون كارتر" Brandon Carter المبدأ البشري (انظر المرجع 4، ص. 17)، الذي ينص على مايلي: "إننا نرى الكون كما هو عليه لأننا موجودون". ويمكننا أن نعكس السؤال بقولنا: "لماذا يكون الكون على النحو الذي نراه؟" الإجابة بسيطة جداً: "لو كان الكون مختلفاً عما هو عليه، فإننا لن نكون عندئذ هنا لنراه". إن قيم ما يعرف بالثوابت الطبيعية، التي تشكل الركن الأساسي لقوانين العلم، قد تمت مواءمتها في المبدأ البشري مواءمة خلافة، بحيث يصعب، أو حتى يستحيل، أن نتصور نشوء الحياة، أو خلق الإنسان بمجموعة أخرى من قيم هذه الثوابت، التي لا يمكن التنبؤ بها بأي معالجات نظرية. إن هذه الثوابت التي توجد في الطبيعة كما هي، ونكتشفها بالملاحظة ثم القياس، خالدة (كالقوى الطبيعية الأربع والقوى التكافؤية واللاتكافؤية - إرادة الخالق) في متصلة المكان الزمن space-time continuum. ونذكر من هذه الثوابت: قيمة الثقالة، وسرعة الضوء وثابتة بلانك، وشحنة الإلكترون، ونسبة كتلة الإلكترون إلى البروتون... وكثيراً غيرها<sup>203-210</sup>.

فلو تصورنا مثلاً أن شحنة الإلكترون كانت مختلفة عما هي عليه، فإن النجوم - بما في ذلك الشمس - لن تتمكن من حرق الهيدروجين أو الهيليوم، أو أنها ستنفجر. في كلا الحالين لن تقوم في الكون حياة من نوع ما. ولكن قد يُقال: إن مجموعات أخرى من قيم الثوابت الطبيعية قد تنشئ أكواناً غير كوننا. إن هذه الفرضية، وفقاً لقوانين العلوم التي نعرفها، صحيحة ومنطقية، وقد تكون هذه الأكوان الافتراضية أخاذة بجمالها، ولكن لن يكون هنالك أحد ليعجب بهذا الجمال، ومن ثم تكون بلا معنى.



## 12. 3. الاختزالية والشمولية

إن فهم ظاهرة ما يقتضي اختزالها بسيرورات منطقية إلى شيء ما مفهوم سلفاً، أو أنه ظاهرياً واضح. وقبل صياغة المبدأ البشري بثلاثمئة عام، كان فلاسفة القرون الوسطى يرون أن النظرية الأكثر بساطة تكون قطعاً الأفضل، ومن ثم كلما كان الكون بسيطاً كان قابلاً للإدراك. لقد كتب "لايبنتز" عام 1686 بالفرنسية موضحاً: "يمكن القول بطريقة ما إن بوسع الله أن يخلق العالم، وقد يكون هذا الخلق منتظماً، ووفقاً لنظام عام معين. لكن الله اختار النظام الأكثر كمالاً، وبمعنى آخر اختار النظام الذي هو في آن واحد أبسط ما يمكن من حيث الفرضيات التي يطرحها، وأغنى ما يمكن من حيث الظواهر التي يشتمل عليها". وتجدر الإشارة إلى أن "لايبنتز" وضع أول نظرية للمعلوماتية، وصمم أول ماكينة قادرة على التضاعف<sup>202</sup>. وكان "رينيه ديكارت" René Descartes (1596-1650)، الفيلسوف والفيزيائي المعروف، أول من تحدث عن الأتمتة وعن الآلة ذاتية الحركة بقصته الشهيرة مع ملكة السويد "كريستينا" Christina (انظر الحاشية في الفقرة 8. 3. 1، والمرجع 4، ص. 338). إن الأناقة والجمال يستوجبان وجود الكون<sup>211-215</sup>.

لنعد الآن إلى السؤال عنوان الفصل الحالي: هل أن أسباب نشوء الجينوم البشري قابلة للإدراك؟ يتضح مما أسلفنا، وفي ضوء نظرية التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى، ووفقاً لما عرضناه في ما يتعلق بالمبدأ البشري، فإن الإجابة على التساؤل السابق ستكون قطعاً بالإيجاب. لقد ترافق خلق سهم الزمن (انظر المرجع 4، ص. 426 - 429) مع سيرورتي خلق، حددتا كل شيء في هذا الكون:

1. خَلَقَ الكون نفسه بحدث الانفجار الأعظم، فخلقت معه متصلة المكان - الزمن time - space continuum، وشرع التطور بالحدوث، تقوده قوى الطبيعة الأربع (إرادة الخالق)، والقوى التكافؤية واللاتكافؤية التي اشتقت منها.
2. خَلَقَ الإنسان متمثلاً بجيناته البشرية، وكانت هذه السيورة الثانية هدف السيورة الأولى وغايتها. فمن غير السيورة الثانية، لن يكون للأولى أي معنى. كانت السيورة الثانية حتمية، لا يمكن تجنبها، أتت موجهة دونما أي تصادف أو عشوائية.

لقد سبق أن ذكرنا أنه تتوفر لدينا الآن المسودة شبه النهائية لجينوم الشيمبانزي<sup>63</sup> (الشكل 12. 2). يُرجع أيضاً إلى الشكل Q.1. 2 (يُرجع إلى الفقرة 3. 11). وينكب حالياً عدد كبير من الباحثين على مقارنة هذا الجينوم بجينوم الإنسان، عليهم يعثرون على جينات محددة تميزهما بعضهما عن بعض. وكما سبق أن عرضنا، فإن المجموعة الصبغية الفردانية للشيمبانزي والقردة إنسانيات الشكل هي 24 صبغياً، في حين أنها في الإنسان 23 صبغياً. وقد يعتقد البعض أن الجينات البشرية، نجمت عن اندماج صبغيين من صبغيات الشيمبانزي، فنشأت بذلك صبغيات الإنسان الستة والأربعون<sup>1</sup>. إن هذا الاندماج سيعني حذف جينات نوعية خاصة بالشيمبانزي، ونشوء جينات جديدة كلياً خاصة بالإنسان، أمر يستحيل حدوثه تصادفياً (وهذا ما تم البرهان على استحالة فعله في نهاية العام 2005 وبداية العام 2006 - الفقرة 3. 11).





الشكل 2.12. صورة الشيمبانزي *Pan troglodytes*، يأكل التين البري *Ficus natalensis* (يُرجع أيضاً إلى الشكل 33.10). وكما ذكرنا غير مرة، فإن سلسلة جينوم الشيمبانزي أظهرت اختلافاً عن جينوم الإنسان أكثر بكثير مما كان متوقعاً. أضف إلى ذلك، أننا لا نعرف إلا القليل عن الفروق في واسمات ما بعد الجينات epigenetic marks بين الشيمبانزي والإنسان، هذا إذا كنا نعرف شيئاً. ومع أن الفروق البنيوية والتشريحية تتمثل - كما ذكرنا غير مرة - في قشرة الدماغ المستحدثة، وبتحرر الطرفين العلويين بانتصاب القامة، وبالشكل الفراغي ثلاثي الأبعاد لجوف الحنجرة وحبالها الصوتية، وبإمكان تقابل الإبهام مع الأصابع الأخرى لليد - صفات ظاهرية لا توجد إلا في الإنسان - فإن الإنسان يتميز عن أي كائن حي آخر في أنه يرقى - بإنسانيته - لأن يكون خليفة الله في الأرض، ذلك أنه خلق على صورة الله ومثاله. [الشكل عن (Sender, E.Science et Avenir 719, 8-12 (2007)].



صحيح أن الإنسان يتشارك مع الشيمبانزي ما يقرب من 98 في المئة من تسلسلات DNA، وصحيح أيضاً أنه يتشارك مع الفأر (وحتى مع ذبابة الفاكهة والدودة المدورة *Caenorhabditis elegans*). عدداً من الجينات)، وصحيح أيضاً أنه يتشارك مع الكائنات الحية كلها الراموز (الكود) الوراثي بخصائصه المختلفة<sup>216</sup>، إلا أن لدى الإنسان بنى بشرية، وخصائص إنسانية لا توجد (ولن توجد) في أي كائن حي آخر. ومع أن الإنسان يتشارك مع عدد من الكائنات الحية جينات معينة، فإن هذه الجينات تُرمّز (أحياناً بفروق واضحة، كجين الأنسولين في الفأر، وما يقابله في الإنسان) بروتينات عامة ليس هنالك من ضرورة لإيجاد بديل لها، يتسبب في صراع جديد مع الأنتروبية لا حاجة له، كما أن هذه البروتينات أكثر تعقيداً، وأشد كفاية مما هي عليه في الكائنات الأخرى.

## 12. 4. السمات البشرية

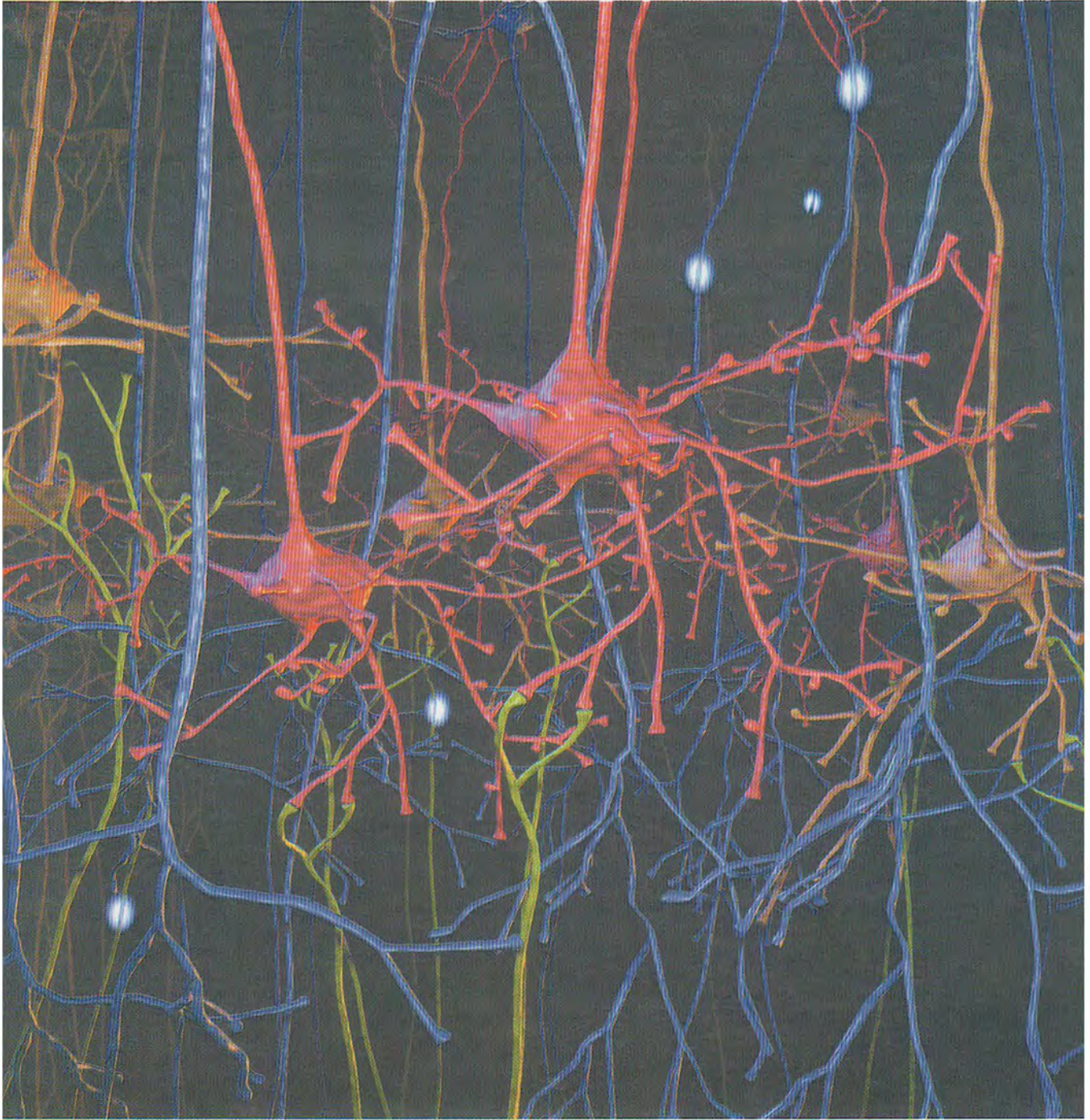
وكما هو معلوم منذ زمن بعيد، يتميز الإنسان تشريحياً بخصائص بشرية أربع<sup>217</sup> (سبق أن عرضنا لها)، هي:

1. وضعة الوقوف، التي حررت اليدين
2. تقابل الإبهام مع بقية الأصابع، السبب الرئيس في براعة حركة هذه الأصابع، وحذاقة الأعمال اليدوية.
3. الشكل الفراغي للحجرة الصوتية، الذي سمح بلغة لفظية ذات تقطيع ساكن ومتحرك.
4. ضخامة القشرة الدماغية المستحدثة neocortex، التي توجت الخصائص الثلاث السابقة (انظر الشكل 12.3).

ومما يؤسف له أن عدداً كبيراً من الباحثين ينظر إلى جينوم الإنسان وجينوم الشيمبانزي على أساس كمي وليس كيميائي<sup>38</sup>. فمثلاً، يتساءل البعض عن عدد الجينات بحد ذاته، وعن عدد الطفرات، الذي أبعدها عن القردة، وعن عدد الجينات الذي يحدد حجم الدماغ. إن مثل هذه الأسئلة مجردة - في رأينا - من أي معنى حقيقي. وبغية فهم ذلك، يكفي أن نتذكر كيف أن الجمع البسيط لعدد ضئيل من الأجسام ذات الأنماط المختلفة، يؤدي إلى إنشاء مجموعات مختلفة من تضاميات هذه الأجسام. وعلى الرغم من أن الرقائق (التشيبات) chips، التي تثبت عليها آلاف المسابير من DNA توضح أن هنالك فرقاً كمياً بين فاعلية خلايا دماغ الشيمبانزي ودماغ الإنسان، فإن الفروق الحقيقية ليست في كمية هذه الفاعليات أو شدتها، إنما على الأصح في نوعيتها.

وكتأكيد لهذه الملاحظة، نذكر مثلاً أن متلازمة "ليش - نيهان" Lesch - Nyhann ذات الأعراض الرهيبة، التي تؤدي إلى تمثيل المريض بأعضاء جسمه، وبتر بعضها (يرجع إلى الفقرة 6.4)، إن هذه المتلازمة تنجم، كما سبق أن ذكرنا، عن تعطيل الجين المُرمّز لإنزيم له اسم تقني مُرهق، هو





الشكل 3.12. صورة شبكة (أو غابة) من العصبونات (الخلايا العصبية وتغصناتها)، اقتبست من فيلم سينمائي قيد الإنتاج، موسوم بالعنوان "شبح مشبكي" *Fantome Synaptique*. أخذت الصورة من عمق الدماغ البشري الذي يعمل باستمرار ضد الانتروبية الفيزيائية والفكرية. ويحاول علماء الحواسيب والذكاء الصناعي بناء ما يضارع هذه الشبكة من العصبونات دونما نجاح كبير. وتختلف بنية هذه الشبكة (كالذكاء مثلاً) من فرد لآخر، وتفاوت حتى بين أبناء أبوين بعينهما. ويرجع هذا الاختلاف وهذا التفاوت إلى فعل واسمات ما بعد الجينات (يُرجع إلى الفصلين الخامس والسادس)، التي تميز كل فرد بشري عن أي فرد آخر. يُرجع أيضاً إلى الشكل 30.10. [الشكل عن Crick, F. et Koch, C. La Recherche 390, 48-53 (2005)].



ترانسفيراز (ناقلة) فسفوريبوزيل الهيبوكسانتين - الغوانين. ولقد اتضح أن تعطيل الجين نفسه في الفأر لا يفضي إلى أي أعراض، ويكون هذا التعطيل عديم التأثير. فما علاقة هذا الإنزيم، الذي يدخل في عمليات استقلاب عادية، بسلوك معقد كسلوك مريض متلازمة "ليش - نيهان"؟ إن هذا يعني ببساطة أن لهذا الجين في الإنسان وضعاً يختلف كلياً عما هو عليه في الفأر، وقد ينسحب ذلك على جينات عديدة أخرى. فتشابه تسلسلات نكليوتيدات الجين لا يعني بالضرورة أن الناتج الجيني (البروتين) هو واحد. فقد يكون هنالك اختلاف كبير في عملية تضييق splicing نسخة mRNA. كما نعود لنؤكد من جديد أهمية البنية الرقمية digital لجزيء RNA، التي تؤدي دوراً حاسماً في تنظيم عمل الجينات المرمزة التقليدية؛ دور كان يسند كلياً للبروتينات ذات البنية المضاهية analogue. إن هذه البنية الرقمية لجزيء RNA جعلته مؤهلاً أكثر من البروتينات كي يؤدي هذا الدور الحاسم في التنظيم (على مستوى الفرد)، وفي التطور (على مستوى النوع). وكما أكدنا غير مرة فإن RNA الإنترونات (القصير أو الصغري)، وبخاصة siRNA، وواسمات ما بعد الجينات، مسؤولة بمجملها عن خصائصنا الشخصية الذاتية كأفراد. في حين أن الجينات المرمزة للبروتينات مسؤولة عن خلالنا كبشر.

إننا نعتقد أن هنالك جينات وواسمات ما بعد الجينات epigenetic marks بشرية حصراً، نسميها السمات البشرية human features؛ خلقت خلقاً من حيث تبولوجيتها وبنيتها ووظيفتها، لتعطي الإنسان خصائصه البشرية، وأن هذا الخلق للجينات - بدءاً من تسلسلات موجودة سلفاً - حدث عندما انجمد التطور انجماداً نهائياً، وانقطع كلياً بعد نشوء القردة إنسانيات الشكل. إن هذه الجينات وهذه الواسمات ما بعد الجينات البشرية، والطرائق التي تعبر بها عن نفسها، هي حصراً خاصة بالإنسان، ولا يوجد (ولن يوجد) ما يقابلها في أي كائن حي آخر. هي بشرية خلقت على صورة الله ومثاله، كي يكون الإنسان بحق خليفة الله في الأرض. وإن التطور الذي طرأ ويطرأ على الإنسان، منذ خلقه حتى الآن، هو تطور اجتماعي بحت.

وقد يتضح قريباً أن التركيز على الانتقاء الطبيعي، والضغط التطوري - بالمفهوم الدارويني - كسيرورتين ترتبطان مباشرة بالجينات المرمزة للبروتينات - وإهمال تأثير البيئة في اكتساب الخلال الموروثة - تركيز أدى إلى إهمال دور الطبقتين الثانية والثالثة من المعلومات (وبخاصة دور RNA القصير أو الصغري - siRNA - كجزيء رقمي) في تنظيم عمل الجينات المرمزة، ومن ثم مسؤولية هذا الجزيء في تشكيل خلالنا الفردية الذاتية؛ الجسدية منها والنفسية، كما أدى إلى اعتبار أن معظم تسلسلات DNA (أكثر من 98.5 في المئة)، وبخاصة الإنترونات، هي سقط وحطام تطوريان، قد يتضح إذاً أن هذا التركيز وهذا الإهمال يمثلان الخطأ الكارثي الأفدح، الذي عرفه تاريخ البيولوجيا.

ذلك أنه يمكن للافتراضات أن تشكل خطراً، وبخاصة في ما يتعلق بالنماذج paradigms العلمية. فهي تبدأ عادة بالحقائق المتاحة الأكثر معقولة وتشجيعاً من حيث التفسير. ولكن عندما تصبح حقائق هذه الافتراضات غير قابلة للاختبار على نحو مباشر، وتكون صدوعها غير جلية، فإن هذه الافتراضات





تتغير تدريجياً إلى خطابات إيمانية، وتُفسر عندئذ الملاحظات الجديدة كي تتلاءم معها. ولكن، عندما يصبح في النهاية حجم المعلومات مربكاً وغير قابل للإثبات، فإن المصير الحتمي لهذه الافتراضات هو الانهيار<sup>218</sup> التام.

فكما أكدنا غير مرة، سار التطور الموجه ذو المعنى - بفعل القوى والثوابت الطبيعية - من الأيسر إلى الأيسر من حيث البنية، ومن الأقل إلى الأكثر أداء وكفاية من حيث الوظيفة. إن إنشاء البنية المعقدة أمر سهل نسبياً، أما تنظيم هذا التعقيد وضبطه، ليكون أنيقاً وذو معنى، فليس كذلك. إذ يمكن للجينات المُرمّزة للبروتينات (التي تشكل أقل من 1.5 في المئة من الجينوم)، أن تنشئ بنية معقدة، ولكن انتظام هذه البنية وضبطها، لتجسد كائناً بشرياً، اقتضى، على نحو نوعي وكيفي وليس كمي عمل بقية الجينوم (98.5 في المئة على الأقل من تسلسلات DNA، وبخاصة الإنترونات، التي كانت تعتبر سقطاً وحطاماً تطوريين). فكلما ازداد التعقيد في البنية، ازدادت كمية المعلومات الضرورية لانتظام هذا التعقيد وضبطه، ليكون ذا معنى، فينحو بعكس الأنثروبية.

وتبسيطاً للأمر، نذكر أن بناء المنزل يتطلب مواد البناء (الجينات المُرمّزة للبروتينات) من جهة. كما يتطلب من جهة أخرى مهندساً معمارياً مبدعاً (الإنترونات - RNA الاعتراضي القصير والصّغري ذوي البنية الرقمية، وواسمات ما بعد الجينات)، كي ينظم توزع هذه المواد، ويضبط علاقات بعضها ببعض، بمنحى يعاكس الأنثروبية (اللانظام). فيأتي المنزل متفرداً في سماته. وهكذا، فالجينات المُرمّزة للبروتينات تخصص نوعنا البشري، في حين أن الإنترونات والترانسبوزونات وواسمات ما بعد الجينات، تحدد خلالنا الجسدية والنفسية كأفراد، لكل منا هويته الذاتية.

وأخيراً، نرى أن خلق السمات البشرية شكل أعظم انتصار على الأنثروبية (النزوع إلى التعبير الدقيق وزيادة الطاقة الحرة المنتجة للعمل)، كونه انتصاراً فكرياً وليس فيزيائياً وحسب. ففوة التعبير اللفظي في وصف ظاهرة ما، تتناسب مع عمق فهمنا لهذه الظاهرة، أمر يتعلق بملكات عقلية عديدة؛ كالذكاء والإدراك والوعي والذاكرة، وهلم جراً. فكلما كان الفهم عميقاً، ضُغِطت الأفكار حول إدراك الظاهرة أكثر، فقلّ عدد الكلمات المعبرة عن فهمنا لهذه الظاهرة، والعكس صحيح أيضاً. أي كلما كانت أفكارنا حول فهم الظاهرة غامضة، احتجنا إلى كلمات أكثر للتعبير عن فهمنا للظاهرة. فالإدراك أو الفهم العميق هو ضغط للأفكار والكلمات؛ أي إنهما يعملان بعكس الأنثروبية، والعكس صحيح هنا أيضاً. فالسمات البشرية الخاصة بالإدراك (أو الفهم) وبالتعبير اللفظي شكلت أعظم انتصار على الأنثروبية، التي تعمل على تشتت الإدراك، وبعبارة عناصر التعبير اللفظي.



## \* المراجع

1. Ridley, M. "The Genome, The Autobiography of a Species", Fourth Estate, London (1990).  
■ لقد ترجم هذا الكتاب إلى العربية بالعنوان "الجينوم، السيرة الذاتية للنوع البشري"، عالم المعرفة، الكويت (2001).
2. Stryer, L. "Biochemistry", W. H. Freeman and Company, New York (1995).
3. Watson, J. D., "DNA: The Secret of Life", Alfred Knoff, New York (2003).
4. رزق، هاني، "موجز تاريخ الكون، من الانفجار الأعظم إلى الاستنساخ البشري"، دار الفكر، دمشق، سورية (2003).
5. Stix, G. Sci. Am. **291** (6), 40 - 42 (2004).
6. Gibbs, W. Sci. Am. **289** (5), 26 - 33 (2003).
7. Gibbs, W. Scientific American, **289** (6), 106 - 113 (2003).  
■ لقد تمت ترجمة المرجعين ذوي الرقمين 6 و 7 إلى العربية، ونُشرا في "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 20، العددان 2 و 3، ص. 37-30، وص. 45-38 (2004).
8. Stewart, I. "Does God Play Dice, The Mathmatic of Chaos", Penguin Books Ltd. London (1997).
9. Vogel, G. Science **284**, 2111 - 2113 (1999).
10. Kuan, Y. I. et al., Astrophysical Journal **593**, 848 (2003), in la Recherche **369**, 8 (2003).
11. Allemand, L. La Recherche **369**, 67 - 70 (2003).
12. Rogers, J. and Joyce, G. F. Nature **402**, 323 - 325 (1999).
13. Berg, J. M. et al., "Biochemistry", W. H. Freeman and Company New York (2002).
14. Lohse, P. A. and Szostak, J. W. Nature **381**, 442 - 444 (1996).
15. Robertson, M. P. and Ellington, A. D. Nature **395**, 223 - 225 (1998).
16. Unrau, P. J. and Bartel, D. P. Nature **395**, 260 - 263 (1998).
17. Hirao, I. and Ellington, A. D. Current Biology **5**, 1017 - 1022 (1995).
18. Bass, B. L. and Cech, T. R. Nature **308**, 820 - 826 (1984).
19. Cech, T. R. Science **289**, 878 - 879 (2000).
20. Ban, N. et al., Science **289**, 905 - 920 (2000).

\* إن هذه القائمة من المراجع تقتصر فقط على المراجع المرقمة في المتن والواردة كأرقام مرفوعة، وهي لا تشمل على المراجع غير المرقمة، والواردة كاملة؛ إما في المتن، أو في نهايات معظم الأشكال.





21. Freeland, S. J. et al., Science **286**, 690 - 692 (1999).
22. Rosing, M. T. Science **283**, 674 - 676 (1999).
23. Little, P. Nature **402**, 467 - 468 (1999).
24. Gilbert, S. F. "**Developmental Biology**", Sinauer Associates, Inc. Publishers, Sunderland, Massachusetts, U. S. A (1994).
25. Venter, J. C. et al. Nature **381**, 364 - 367 (1996).
26. Weissenbach, J. Science **274**, 479 (1994).
27. Schuler, G. D. et al. Science **274**, 540 - 546 (1996).
28. Koster, H. et al. Nature Biotechnology **14**, 1123 - 1126 (1996).
29. Smith, L. M. Nature Biotechnology **14**, 1084 - 1087 (1996).
30. Waterson, R. and Suiston, J. E. Science **282**, 53 - 54 (1998).
31. Pennisi, E. La Recherche **318**, 40 - 43 (1999).
32. Beardsley, T. Sci. Am. **August (1998)**, 30 - 32.
33. Schimmel, P. Nature **406**, 826 (2000).
34. Brune, E. La Recherche **363**, 67 - 70 (2003).
35. E كاتانيو وزملاؤه، "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 19، العددان 4 و 5، ص. 26 - 31 (2003).
36. J. M. ويلش و E. A. سميث، "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 12، العدد 10، ص. 42 - 49 (1996).
37. Janeway, C. A. et al., "**Immunobiology**", Elsevier Science Ltd Garland Publishing, New York, U. S. A. (2002).
38. Danchin, A. La Recherche **371**, 112 (2004).
39. C. R. ديوك وزملاؤه، "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 13، العددان 6 و 7، ص. 32 - 41 (1997).
40. Antony, J. M. et al., Nature Neurosciences **7**, 1088 (2004), in La Recherche **381**, 16 (Dec.2004).
41. Rose, S. et al., "**Not in our Genes**", Pantheon, London (1984).
42. Wilson, E. O., "**Conciliance**", Little Brown, New York (1998).
43. Eto, M. et al., Clinical Genetics **36**, 183 - 188 (1989).
44. Kamboh, M. I. Human Biology **67**, 195 - 215 (1995).
45. Bickeboller, H. et al., Am. J. Human Genetics **60**, 439 - 446 (1997).
46. Payami, H. et al., Am. J. Human Genetics **58**, 803 - 811 (1996).
47. Tang, M. - X. et al., Am. J. Genetics **58**, 574 - 584 (1996).
48. Stix, G. Sci. Am. **291 (4)**, 98 - 101 (2004).
49. Novina, C.D. and Sharp, P.A. Nature **430**, 161 - 164 (2004).
50. Yelin, R. et al., Nature Biotechnology **21**, 379 - 385 (2003).
51. Storz, G. Science **296**, 1260 - 1263 (2002).
52. Mattick, J. S. BioEssays **25**, 930 - 939 (2003).
53. Takada, S. et al., Current Biology **10**, 1135 - 1138 (2000).
54. Beck, S. and Olck, A. "**The Epigenom: Molecular Hide and Seek**", Wiley (2003).
55. Felsenfeld, G. and Groudine, M. Nature **421**, 448 - 453 (2003).



56. Georges, M. et al., Trends in Genetics **19**, 248 - 252 (2003).
  57. Battayeb, K. Science et Vie, **1029**, 64 - 69 (Juin 2003).
  58. Filchak, K. E. et al., Nature **407**, 739 - 742 (2000).
  59. Farrell, B.D. Science **281**, 555 - 559 (1998).
  60. Greene, E. et al., Nature **407**, 1000 - 1003 (2000).
  61. Cooper, V.S. and Lenski, R.E. Nature **407**, 736 - 739 (2000).
  62. De Visser, J.A.G.M. et al., Science **283**, 404 - 406 (1999).
  63. Jordan, B. La Recherche **377**, 40 - 43 (2004).
- يحوي هذا العدد الخاص (صيف 2004) من مجلة (La Recherche) مجموعة من المقالات بعنوان "تطور الإنسان"، قسم ضئيل منها في الصفحة 14، والقسم الأكبر يقع في الصفحات 29 - 58.
64. Breaker, R. R. Science **290**, 2095 - 2096 (2000).
  65. Augui, S. et al. La Recherche **385**, 34 - 41 (2005).
  66. Postel - Vinay, D. La Recherche **385**, 29 - 32 (2005).
  67. Mattick, J. Sci. Am. **291** (4), 60 - 67 (2004).
  68. Lolle, S. et al. Nature **434**, 505 - 507 (2005).
  69. Minkel, J. R. Sci. Am. **292** (6), 20 - 21 (2005).
  70. Klingler, C. La Recherche **386**, 14 - 15 (2005).
  71. Stix, G. Sci. Am. **291** (4), 98 - 101 (2004).
  72. Ast, G. Sci. Am. **292** (4), 58 - 65 (2005).
  73. Sipper, M. and Reggia, J. A. Sci. Am. **285** (2), 35 - 43 (2001).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 19، العدد 1، ص. 10 - 18، يناير (كانون الثاني) (2003).
74. Neumann, Johann - John - von, "The General and Logical Theory of Automata, in Johann von Neumann Collected Work, Macmillan, New York (1961 - 1963).
  75. Anderson, W. F. Sci. Am. **273** (3), 124 - 128 (1995).
  76. Anderson, W. F. Science **288**, 627 - 629 (2000).
  77. Lander, E. S. and Weinberg, R. A. Science **287**, 1777 - 1778 (2000).
  78. Editorial, Nature **402**, 107 (1999).
  79. Barinaga, M. Science **287**, 1584 - 1585 (2000).
  80. Cavazana - Calvo, et al. Science **288**, 969 - 972 (2000).
  81. Lochouart, M. La Recherche **359**, 26 (2002).
  82. Note, La Recherche **362**, 20 (2003).
  83. Note, La Recherche **367**, 24 (2003).
  84. Note, La Recherche **370**, 26 (2003).
  85. Nowak, M. La Recherche **375**, 25 (2004).
  86. Note, La Recherche **386**, 24 (2005).
  87. Editorial, Biotech News Inter. **10** (3), 5 - 6 (2005).





88. Felgner, P. L. Sci. Am. **276** (6), 86 - 90 (1997).  
 ■ لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 14، العدد 4، ص. 52 - 57، أبريل (نيسان) (1998).
89. Gene Therapy, Special Report, Sci. Am. **276** (6), 79 - 85 (1997).  
 ■ لقد تُرجم هذا التقرير الخاص بالمعالجة الجينية إلى العربية، ونُشر في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 14، العدد 4، ص. 43 - 71، أبريل (نيسان) (1998). يضم هذا التقرير المقالات التالية: 1. "التغلب على عوائق المعالجة الجينية"، T. "فريمان". 2. "استراتيجيات لا فيروسية للمعالجة بالجينات"، L. P. "فليغندر" (المرجع 88). 3. "معالجة جينية للسرطان"، M. "بليز". 4. "المعالجة الجينية للجهاز العصبي"، Y.D. "هو" و "M.R. سابولكسي". 5. "الاستنساخ والمعالجة الجينية"، S. "ميرسكي" و "J. ريني". ونود أن نلفت نظر القارئ إلى أن معظم هذه المقالات، يعالج "تطلعات" نظرية طموحة جداً، ما تزال على الورق.
90. Therapie Génique, Dossier, La Recherche **315**, 52 - 80 (1998).  
 ■ إن معظم هذه الإضارة هو ترجمة إلى الفرنسية للمرجع 89.
91. Christ, M. et al. Immunology Letter **57**, 19 - 25 (1997).
92. Robbins, P. D. and Ghivizzani, S. C. Pharmac. Ther. **80**, 35 - 47 (1999).
93. Mountains, A. TIBTECH **18**, 119 - 128 (2000).
94. Editorial, Biothec News Interat, **10** (3), 5 - 6 (2005).
95. Editorial, Biothec News Interat, **10** (5), 5 - 6 (2005).
96. Ezzel, C. Sci. Am. **285** (4), 35 - 41 (2001).
97. Note, Biothec News Interat, **10** (3), 3, 5 - 6 (2005).
98. بانشيرو، ل. "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 19، العددان 5/4، ص. 48 - 55، إبريل / مايو (2003).
99. Vallet, T. et Ducommum, B. La Recherche **310**, 32 - 36 (1998).
100. De Lange, T. La Recherche **322**, 58 - 60 (1999).
101. De Lang, T. and Depinho, R. A. Science **283**, 974 (1999).
102. Chene, P. La Recherche **323**, 46 - 50 (1999).
103. Roth, O. B. and Gellert, M. Nature **404**, 823 - 825 (2000).
104. Rayan, K. M. et al. Nature **404**, 892 - 897 (2000).
105. Hebshi, L. et al. Biothec Lab News Internal. **412**, 14 - 16 (1999).
106. Beardsley, T. Sci. Am. **283** (3), 34 (2000).
107. Chen, R. Z. Nature **395**, 89 - 92 (1998).
108. Szyf, M. La Recherche **324**, 56 - 62 (1999).
109. Straus, E. Science **283**, 471 (1999).
110. Solter, D. and Gearhrt, J. Science **283**, 1468 - 1470 (1999).
111. Langer, R. and Vacanti, J. P. Sci. Am. **281** (4), 63 - 65 (1999).



112. McDonald, J. W. et al. Nature Medicine **5**, 1410 - 1413 (1999).
113. Editorial, Biothec Lab News Internal. **5/6, 11 - 12**, 1 - 2 (2000).
114. Homer, "**L'Odyssée**", Traduction de Victor Berard, Le Livre de Poche, Librairie Armand Colin, Paris (1931).
115. Homer, "**Iliade**", traduit et présenté par mario Meunier, Le Livre de Poche, Albin - Michel, Paris (1956).
116. Filchack, K. E. et al. Nature **407**, 739 - 742 (2002).
117. Farell, D. Science **281**, 555 - 559 (1998).
118. de Visser, J. A. G. M. et al. Science **283**, 404 - 406 (1999).
119. Cooper, V. S. and Lenski, R. E. Nature **407**, 736 - 739 (2000).
120. Green, E. et al. Nature **407**, 1000 - 1003 (2000).
121. Storz, G. Science **296**, 1260 - 1263 (2002).
122. Felsenfeld, G. and Groudine, M. Nature **421**, 448 - 453 (2003).
123. Hawking, S. "A Brief History of Time, from the Big Bang to Black Holes". Bantam Books, London (1997).
124. رزق، هاني، القسم العلمي في "الاستنساخ، جدل العلم والدين والأخلاق"، دار الفكر، دمشق، سورية (1997).
125. Gurdon, J. B. and Colman, A. Nature **402**, 743 - 746 (1999).
126. Pennisi, E. and Vogel, G. Science **288**, 1722 - 1727 (2000).
127. McLaren, A. Science **288**, 1775 - 1780 (2000).
- لقد تُرجمت المقالتان السابقتان (المرجعان 126 و 127) إلى الفرنسية، ونُشرت في مجلة "La Recherche"، العدد **334**، ص. 28 - 40 (2000).
128. Blond, O. La Recherche **351**, 16 - 17 (2002).
129. Pisto, S. Sci. Am. **286** (4), 24 - 25 (2002).
130. Cibelli, J. B. et al. Sci. Am. **286** (1), 44 - 51 (2002).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد **18**، العددان **3/2**، فبراير/ مارس، ص. 16 - 21 (2002).
131. Delude, C. M. Sci. Am. **291** (4), 28 (2004).
132. Stix, G. Sci. Am. **286** (2), 18 - 19 (2002).
133. Ezzell, C., Sci. Am. **288** (4), 14 (2003).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد **19**، العددان **9/8**، أغسطس/ سبتمبر، ص. 89 (2003).
134. Henig, R. m. Sci. Am. **288** (6), 51 - 55 (2003).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد **19**، العددان **12/11**، ص. 50 - 55 (2003).
135. Drouard, H. La Recherche **277**, 648 - 654 (1995).
136. De Pracontal, M. Le Nouvel Observeur **1969**, 46 - 47 (2002).





137. Lanza, R. P. et al. Nature Medicine **5**, 975 - 977 (1999).
138. Lanza, R. P. et al. Nature Biotechnology **17**, 1171 - 1174 (1999).
139. Donnars, O. La Recherche **388**, 14 - 15 (2005).
140. Augi, S. et al. La Recherche **385**, 34 - 41 (2005).
141. Wagensberg, J. La Recherche **388**, 111 (2005).
142. Lanza, R. and Rosenthal, N. Sci. Am. **290** (6) , 92 - 99 (2004).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 20، العددان 9/8، أغسطس / سبتمبر، ص. 66 - 73 (2004).
143. Klingler, C. La Recherche **386**, 16 (2005).
144. Gillet, E. La Recherche **388**, 20 - 21 (2005).
145. Soars, C. Sci. Am. **293** (1), A 12 - A 15 (2005).
146. Special Report, Sci. Am. **293** (1), A3 - A35 (2005).
147. Balinsky, B. I. "An Introduction to Embryology", W. B. Saunders Company, Toronto (1970).
148. Gilbert, S. F. "Developmental Biology", Sinauer Associate, Inc. Publishers, Sunderland, Massachusetts (1994).
149. Editorial, Science **287**, 1397 (2000).
150. Hines, P. J. et al. Science **287**, 1417 (2000).
151. Vogel, G. Science **287**, 1418 - 1419 (2000).
152. Marshall, E. Science **287**, 1419 - 1421 (2000).
153. Barinaga, M. Scienc **287**, 1421 - 1422 (2000).
154. Perry, D. Science **287**, 1422 - 1423 (2000).
155. Young, F. E. Science **281**, 1424 (2000).
156. Lenoir, N. Science **287**, 1425 - 1427 (2000).
157. Watt, F. M. et al. Science **287**, 1427 - 1430 (2000).
158. Stack, J. M. D. Science **287**, 1431 - 1433 (2000).
159. Gage, F. R. Science **287**, 1433 - 1438 (2000).
160. Van der Kooy and Weis,s. Science **287**, 1439 - 1941 (2000).
161. Weissman, I. L. Science **287**, 1442 - 1446 (2000).
162. Meng, J. D. et al. Science **287**, 1489 - 1992 (2000).
163. Ezzell, C. Sci. Am. **285** (2), 27 (2001).
164. Wurmser, A. E. and Gage, F. H. Nature **416**, 475 - 488 (2000).
165. Terada, N. et al. Nature **416**, 542 - 545 (2002).
166. Editorial, Biotech News Interl. **10**(1), 1 - 2, 1 - 2 (2005).
167. Soares, C. Sci. Am. **293** (1), A10 (2005).
168. Note, Biotechh News Interl. **10** (3), 5 - 6, 18 (2005).
169. Note, Biothch News Interl. **9** (2), 3 - 4, 17 (2004).
170. Cookson, C. Sci. Am. **293** (1), A6 - A11 (2005).



171. Note, Biotech News Internal. **9 (1)**, 1 - 2, 7 (2004).
172. Note, Biotech News Internal. **9 (5)**, 9 - 10, 6 (2004).
173. Rizk, H. K. Arch. Anat. Hist. Embr. Norm. et Exp. **54**, 113 - 122 (1971).
174. Rizk, H. K. and Hamilton, H. L. Am. Zool. **3 (4)** 11 (1963).
175. Rizk, H. K. and Hamilton, H. L. Am. Zool. **11 (4)** 311 (1971).
176. Rizk, H. K. et Ruch, J. V. Compte Rendus de Séance de la Société de Biologie **165 (5)**, 1130 - 1136 (1971).
177. Rizk, H. K. et Ruch, J. V. ibid **166 (2, 3)**, 433 - 438 (1972).
178. Rizk, H. K. et Ruch, J. V., ibid **166 (10)**, 1378 - 1380 (1972).
179. Rizk, H. K. et Ruch, J. V., Arch. Biol. (Liège) **83**, 481 - 497.
180. رزق، هاني، "مقدمة في علم الجنين"، منشورات جامعة دمشق، ص. 177 - 195، وص. 201 - 204 (1987).
181. Rechenmann, F. et de Jong, H. La Recherche **383**, 32 - 37 (2005).
182. Lledo, P - M et al. Recherche **367**, 54 - 60 (2003).
183. Note, Biotech News Internal. **10 (2)**, 3 - 4, 14 (2005).
184. Note, Biotech News Internal. **9 (6)**, 11 - 12, 16 (2004).
185. Dunchin, A. et Mange, D. La Recherche **350**, 30 - 32 (2002).
186. Leclerc, C. la Recherche **364**, 39 - 44 (2003).
187. Soares, C. Sci. Am. **293 (1)**, A12 - A15 (2005).
188. Rizk, H. and Massouh, L. Unpublished results.
189. Editorial, Biotech News Internal. **10 (4)**, 7, 8, 1 - 4 (2005).
190. Rennie, J. Sci. Am. **293 (1)**, A8 (2005).
191. Gibbs, W. W. Sci. Am. **293 (1)**, A24 - A27 (2005).
192. Gardner, R. and Watson, T. Sci. Am. **293 (1)**, A16 - A21 (2005).
193. Cookson, C. Sci. Am. **293 (1)**, A22 - A23 (2005).
194. Griffith, V. Sci. Am. **293 (1)**, A28 - A30 (2005).
195. Beardsley, S. Sci Am. **293 (1)**, A20 - A21 (2005).
- لقد تمت ترجمة هذا التقرير الخاص والموسوم بالعنوان "مستقبل الخلايا الجذعية" من المجلد **293**، العدد **1** (يوليو/ تموز) 2005 من مجلة Sci. Am.، إلى العربية، ونُشر في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد **21**، العدد **12**، ديسمبر (كانون الأول)، ص. 28 - 57 (2005).
196. Stix, G Sci. Am. **291 (6)**, 40 - 42 (2004).
197. Drayna, D. Sci. **293 (4)**, 78 - 85 (2005).
198. رزق، هاني، "التطور الموجه، في الإيمان والتقدم العلمي"، دار الفكر، دمشق، ص. 11 - 86، (2000).
199. رزق، هاني، "عالم الفكر"، المجلد **29**، العدد **2**، أكتوبر/ ديسمبر (تشرين الأول/ كانون الأول)، ص. 93 - 144 (2000).
200. Peebles, J. La Recherche **363**, 67 - 70 (2003).





201. Note, La Recherche **368**, 8 (2003).
202. Chaitin, G. La Recherche **370**, 34 - 41 (2003).
203. Parizot, E. Hors - Série Sciences et Avenir, **Dec. 2004/ Jan. 2005**, 50 - 54
204. Klein, E., *ibid*, **51**.
205. Lambert, D., *ibid*, **52 - 56**.
206. Cohen - Tannoudii, *ibid*, **57**.
207. Lachiéze - Rey, M., *ibid*, **58 - 62**.
208. Cuillierier, R., *ibid*, **63**.
209. Petitjean, P. et wzan, J - P., *ibid*, **64 - 68**.
210. Lachiéze - Rey, M. *ibid*, **69**.
211. Guenancia, P., *ibid*, **70 - 74**.
212. Larousserie, D., *ibid*, **75**.
213. Engel, P., *ibid*, **76 - 77**.
214. Blay, M., *ibid*, **81**.
215. Besnier, J - M. *ibid*, **82**.

■ ينصح المؤلف القارئ بالاطلاع على كامل هذا العدد من مجلة Sciences et Avenir (Hors Série)، كانون الأول (ديسمبر) 2004 - كانون الثاني (يناير) 2005، لما يحويه من مقالات مهمة.

216. Freeland, S. J. and Hurst, L. D. Sci. Am. **290** (4), 84 - 91 (2004).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في مجلة العلوم (الكويت)، المجلد 20، العددان 6 و 7، ص. 62-69 (2004).
217. Postel - vinay, O. La Recherche **372**, 99 (2004).
218. Mattick, J. Scientific American **291** (4), 60 - 67 (2004).

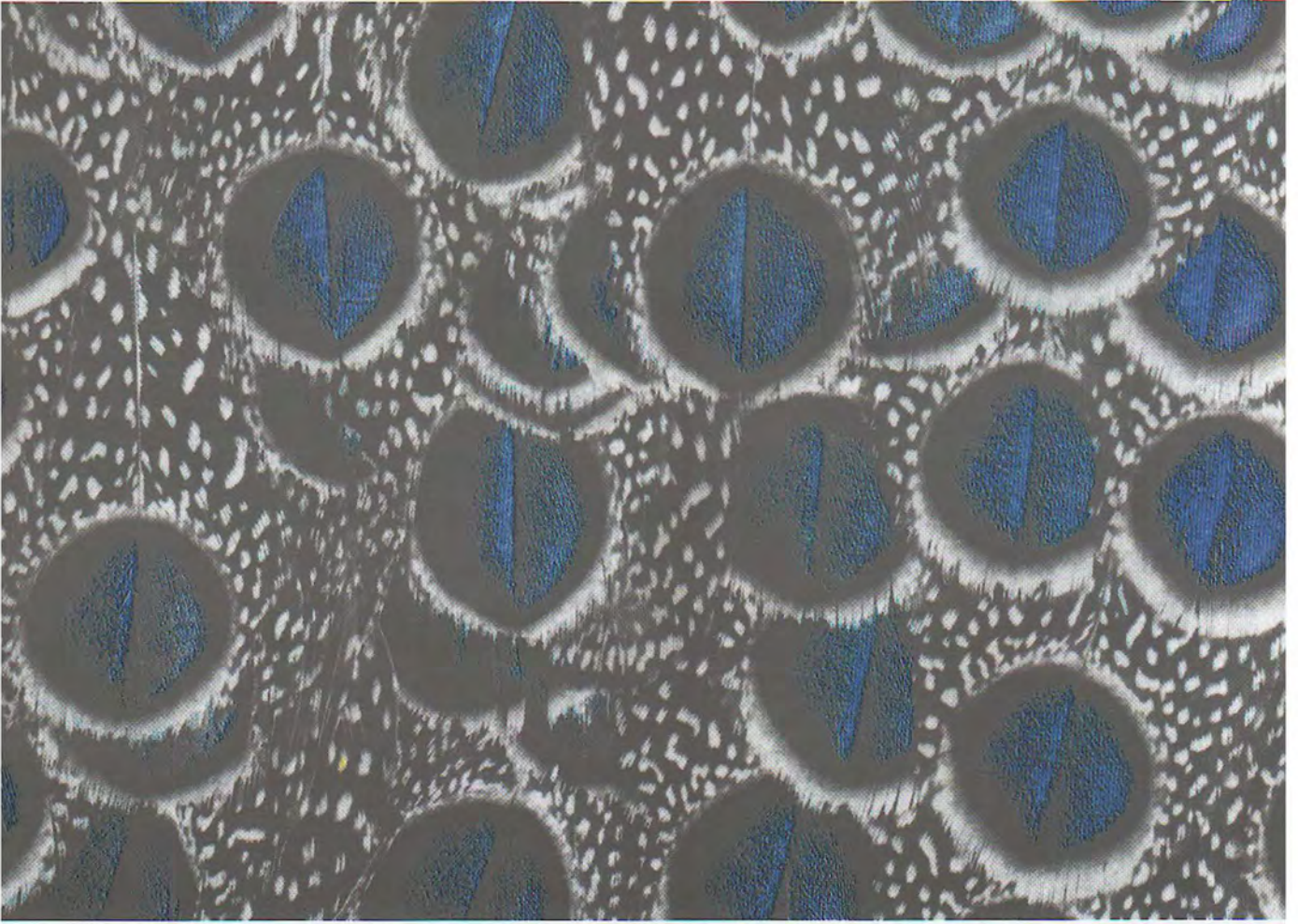
### المراجع التي أُضيفت على الطبعة قبل النهائية للكتاب:

219. Gertein, M. and Zheng, D. Sci. Am. **295** (2), 48-55 (2006).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 22، العددان 11 و 12، نوفمبر / ديسمبر (تشرين الثاني/كانون الأول)، ص. 52-57 (2006).
220. Balakirev, E.S. and Ayala, F.J. An. Rev. Gen. **37**, 123-151 (2003).
221. Gilad, Y. et al. Proc. Natl. Aca. Sci (USA) **100** (6), 3324-3327 (2003).
222. Zhang, Z. and Gerstein, M. Current Opinion in Gen, and Dev. **14** (4), 328-335 (2004).

### في ما يتعلق بالمحاولات الربيبية:

223. Barrick, J.E. and Breaker, R.R. Sci. Am. **296** (1), 50-57 (2007).
- لد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، وستُنشر في "مجلة العلوم" (الكويت).





#### الشكل 1.12. صورة سطح

جزء من ريش الطاووس تظهر تفاصيل

ألوان الرياش وتناظرها. لقد افتنن الفلاسفة

اليونانيون بجمال التناظر في الطبيعة، وألهب تفكيرهم  
وخيالهم. وكنا قد أشرنا إلى موضوع هذا التناظر في المادة،  
وبخاصة الكواركات (يُرجع إلى الشكل 3.2 القسم A) والجدول  
الدوري للعناصر الكيميائية. كما كنا قد عرضنا لظهور هذا التناظر في  
الكائنات الحية كما نراها اليوم، والتي ظهرت في الزمن الكميري،  
ممثلاً بقطبيتها وتناظرها ثنائي الجانب (يرجع إلى الشكل 11.3).

ويدهي أن الانتظام والتراتب في المادة وفي الكائنات الحية  
يعاكسان الشوش (التوزع السيئ للطاقة)، كما يعاكسان  
الأنتروية (التوزع السيئ للمادة). [عن

Postel - Vinay, O. La Recherche

. [370, 34 - 41 (2003) ]





لقد عَبَرَتْ أراء "أفلاطون" القرون، وتحدث عنها مثلاً كل من الفيلسوف الهولندي "باروخ سبينوزا" Baruch Spinoza (1632-1677)، والفيلسوف الرياضي الألماني "غوتفريد ويلهيلم لايبنتز" Gottfried Wilhelm Leibniz (1646-1716)، وآخرون كثر. ولكن في النصف الأول من القرن الفائت، أثار "ألبرت آينشتاين" Albert Einstein (1879-1955)، الذي نال جائزة نوبل عام 1921، وصاحب الشكل الفيزيائي لنظريتي النسبية الخاصة والعامة، في حين أن "هنري بوانكاريه" Henri Poincaré (1854-1912) وضع نظرية النسبية بصيغة رياضية قبل "آينشتاين" بسبع سنوات على الأقل. (انظر المرجع 4، الفهرس)؛ أثار "الشكوك حول إدراك نشوء الكون" عندما قال: "إن أكثر الأمور في الكون بعداً عن الإدراك كون الكون قابلاً للإدراك". ثم عبر على نحو أوضح عن هذا الشك بالإشارة إلى وجود ذلك التناقض في نشوء الكون من جهة، وإدراكه من جهة أخرى، بقوله: "يتمثل ما هو مبهم على نحو أزلي في ما يتعلق بالكون بقابلية إدراكه".

## 12. 2. المبدأ البشري

ولكن فيزيائي القرن العشرين أوجدوا حلاً ملائماً للتناقض الذي أثاره "آينشتاين" بصياغتهم المبدأ البشري Anthropic Principle، الذي ألمحنا إليه غير مرة. ففي عام 1974 صاغ الفيزيائي الفلكي الإنكليزي "براندون كارتر" Brandon Carter المبدأ البشري (انظر المرجع 4، ص. 17)، الذي ينص على مايلي: "إننا نرى الكون كما هو عليه لأننا موجودون". ويمكننا أن نعكس السؤال بقولنا: "لماذا يكون الكون على النحو الذي نراه؟" الإجابة بسيطة جداً: "لو كان الكون مختلفاً عما هو عليه، فإننا لن نكون عندئذ هنا لنراه". إن قيم ما يعرف بالثوابت الطبيعية، التي تشكل الركن الأساسي لقوانين العلم، قد تمت مواءمتها في المبدأ البشري مواءمة خلافة، بحيث يصعب، أو حتى يستحيل، أن نتصور نشوء الحياة، أو خلق الإنسان بمجموعة أخرى من قيم هذه الثوابت، التي لا يمكن التنبؤ بها بأي معالجات نظرية. إن هذه الثوابت التي توجد في الطبيعة كما هي، ونكتشفها بالملاحظة ثم القياس، خالدة (كالقوى الطبيعية الأربع والقوى التكافؤية واللاتكافؤية - إرادة الخالق) في متصلة المكان الزمن space-time continuum. ونذكر من هذه الثوابت: قيمة الثقالة، وسرعة الضوء وثابتة بلانك، وشحنة الإلكترون، ونسبة كتلة الإلكترون إلى البروتون... وكثيراً غيرها<sup>203-210</sup>.

فلو تصورنا مثلاً أن شحنة الإلكترون كانت مختلفة عما هي عليه، فإن النجوم - بما في ذلك الشمس - لن تتمكن من حرق الهيدروجين أو الهيليوم، أو أنها ستنفجر. في كلا الحالين لن تقوم في الكون حياة من نوع ما. ولكن قد يُقال: إن مجموعات أخرى من قيم الثوابت الطبيعية قد تنشئ أكواناً غير كوننا. إن هذه الفرضية، وفقاً لقوانين العلوم التي نعرفها، صحيحة ومنطقية، وقد تكون هذه الأكوان الافتراضية أخاذة بجماها، ولكن لن يكون هنالك أحد ليعجب بهذا الجمال، ومن ثم تكون بلا معنى.



### 12.3. الاختزالية والشمولية

إن فهم ظاهرة ما يقتضي اختزالها بسيرورات منطقية إلى شيء ما مفهوم سلفاً، أو أنه ظاهرياً واضح. وقبل صياغة المبدأ البشري بثلاثمئة عام، كان فلاسفة القرون الوسطى يرون أن النظرية الأكثر بساطة تكون قطعاً الأفضل، ومن ثم كلما كان الكون بسيطاً كان قابلاً للإدراك. لقد كتب "لايبنتز" عام 1686 بالفرنسية موضحاً: "يمكن القول بطريقة ما إن بوسع الله أن يخلق العالم، وقد يكون هذا الخلق منتظماً، ووفقاً لنظام عام معين. لكن الله اختار النظام الأكثر كمالاً، وبمعنى آخر اختار النظام الذي هو في آن واحد أبسط ما يمكن من حيث الفرضيات التي يطرحها، وأغنى ما يمكن من حيث الظواهر التي يشتمل عليها". وتجدر الإشارة إلى أن "لايبنتز" وضع أول نظرية للمعلوماتية، وصمم أول ماكينة قادرة على التضاعف<sup>202</sup>. وكان "رينيه ديكارت" René Descartes (1596-1650)، الفيلسوف والفيزيائي المعروف، أول من تحدث عن الأتمة وعن الآلة ذاتية الحركة بقصته الشهيرة مع ملكة السويد "كريستينا" Christina (انظر الحاشية في الفقرة 8.3.1، والمرجع 4، ص. 338). إن الأناقة والجمال يستوجبان وجود الكون<sup>211-215</sup>.

لنعد الآن إلى السؤال عنوان الفصل الحالي: هل أن أسباب نشوء الجينوم البشري قابلة للإدراك؟ يتضح مما أسلفنا، وفي ضوء نظرية التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى، ووفقاً لما عرضناه في ما يتعلق بالمبدأ البشري، فإن الإجابة على التساؤل السابق ستكون قطعاً بالإيجاب. لقد ترافق خلق سهم الزمن (انظر المرجع 4، ص. 426 - 429) مع سيرورتي خلق، حددنا كل شيء في هذا الكون:

1. خُلِقَ الكون نفسه بحدث الانفجار الأعظم، فخلقت معه متصلة المكان - الزمن

time - space continuum، وشرع التطور بالحدوث، تقوده قوى الطبيعة الأربع (إرادة

الخالق)، والقوى التكافؤية واللاتكافؤية التي اشتقت منها.

2. خُلِقَ الإنسان متمثلاً بجيناته البشرية، وكانت هذه السيورة الثانية هدف السيورة

الأولى وغايتها. فمن غير السيورة الثانية، لن يكون للأولى أي معنى. كانت السيورة

الثانية حتمية، لا يمكن تجنبها، أتت موجهة دونما أي تصادف أو عشوائية.

لقد سبق أن ذكرنا أنه تتوفر لدينا الآن المسودة شبه النهائية لجينوم الشيمبانزي<sup>63</sup> (الشكل 12.2). يُرجع أيضاً إلى الشكل Q.1.2 (يُرجع إلى الفقرة 3.11). وينكب حالياً عدد كبير من الباحثين على مقارنة هذا الجينوم بجينوم الإنسان، عليهم يعثرون على جينات محددة تميزهما بعضهما عن بعض. وكما سبق أن عرضنا، فإن المجموعة الصبغية الفردانية للشيمبانزي والقردة إنسانيات الشكل هي 24 صبغياً، في حين أنها في الإنسان 23 صبغياً. وقد يعتقد البعض أن الجينات البشرية، نجمت عن اندماج صبغيين من صبغيات الشيمبانزي، فنشأت بذلك صبغيات الإنسان الستة والأربعون<sup>1</sup>. إن هذا الاندماج سيعني حذف جينات نوعية خاصة بالشيمبانزي، ونشوء جينات جديدة كلياً خاصة بالإنسان، أمر يستحيل حدوثه تصادفياً (وهذا ما تم البرهان على استحالة فعله في نهاية العام 2005 وبداية العام 2006 - الفقرة 3.11).





الشكل 2.12. صورة الشيمبانزي *Pan troglodytes*، يأكل التين البري *Ficus natalensis* (يُرجع أيضاً إلى الشكل 10.33). وكما ذكرنا غير مرة، فإن سلسلة جينوم الشيمبانزي أظهرت اختلافاً عن جينوم الإنسان أكثر بكثير مما كان متوقعاً. أضف إلى ذلك، أننا لا نعرف إلا القليل عن الفروق في واسمات ما بعد الجينات epigenetic marks بين الشيمبانزي والإنسان، هذا إذا كنا نعرف شيئاً. ومع أن الفروق البنيوية والتشريحية تتمثل - كما ذكرنا غير مرة - في قشرة الدماغ المستحدثة، وبتحرر الطرفين العلويين بانتصاب القامة، وبالشكل الفراغي ثلاثي الأبعاد لجوف الحنجرة وحبالها الصوتية، وبإمكان تقابل الإبهام مع الأصابع الأخرى لليد - صفات ظاهرية لا توجد إلا في الإنسان - فإن الإنسان يتميز عن أي كائن حي آخر في أنه يرقى - بإنسانيته - لأن يكون خليفة الله في الأرض، ذلك أنه خلق على صورة الله ومثاله. [الشكل عن Sender, E.Science et Avenir 719, 8-12 (2007)].



صحيح أن الإنسان يتشارك مع الشيمبانزي ما يقرب من 98 في المئة من تسلسلات DNA، وصحيح أيضاً أنه يتشارك مع الفأر (وحتى مع ذبابة الفاكهة والدودة المدورة *Caenorhabditis elegans*). عدداً من الجينات)، وصحيح أيضاً أنه يتشارك مع الكائنات الحية كلها الراموز (الكود) الوراثي بخصائصه المختلفة<sup>216</sup>، إلا أن لدى الإنسان بنى بشرية، وخصائص إنسانية لا توجد (ولن توجد) في أي كائن حي آخر. ومع أن الإنسان يتشارك مع عدد من الكائنات الحية جينات معينة، فإن هذه الجينات تُرمّز (أحياناً بفروق واضحة، كجين الأنسولين في الفأر، وما يقابله في الإنسان) بروتينات عامة ليس هنالك من ضرورة لإيجاد بديل لها، يتسبب في صراع جديد مع الأنثروبوية لا حاجة له، كما أن هذه البروتينات أكثر تعقيداً، وأشد كفاية مما هي عليه في الكائنات الأخرى.

## 12. 4. السمات البشرية

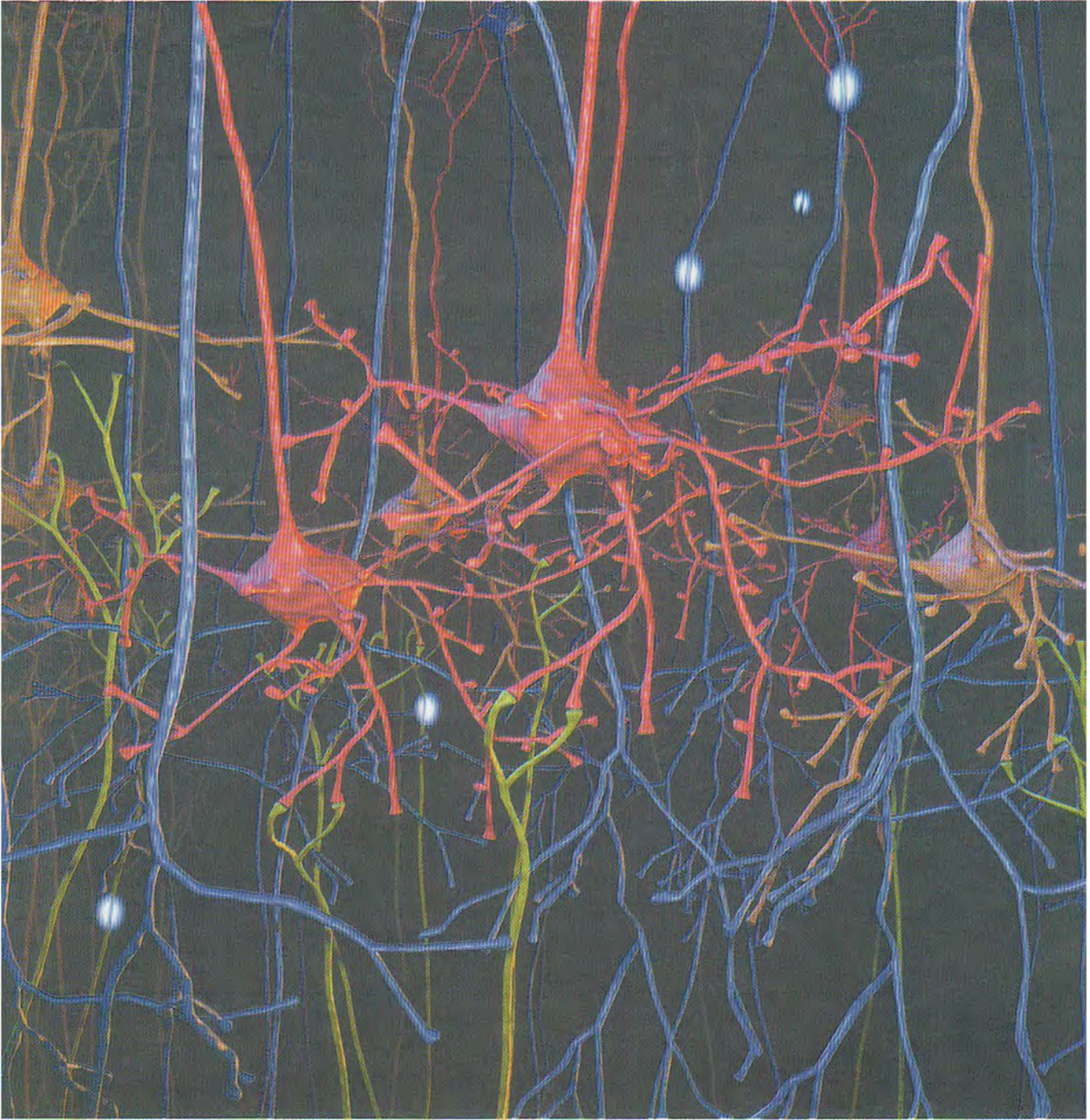
وكما هو معلوم منذ زمن بعيد، يتميز الإنسان تشريحياً بخصائص بشرية أربع<sup>217</sup> (سبق أن عرضنا لها)، هي:

1. وضعة الوقوف، التي حررت اليدين
2. تقابل الإبهام مع بقية الأصابع، السبب الرئيس في براعة حركة هذه الأصابع، وحذاقة الأعمال اليدوية.
3. الشكل الفراغي للحجرة الصوتية، الذي سمح بلغة لفظية ذات تقطيع ساكن ومتحرك.
4. ضخامة القشرة الدماغية المستحدثة neocortex، التي تَوَجّت الخصائص الثلاث السابقة (انظر الشكل 12.3).

ومما يؤسف له أن عدداً كبيراً من الباحثين ينظر إلى جينوم الإنسان وجينوم الشيمبانزي على أساس كمي وليس كيمي<sup>38</sup>. فمثلاً، يتساءل البعض عن عدد الجينات بحد ذاته، وعن عدد الطفرات، الذي أبعدها عن القردة، وعن عدد الجينات الذي يحدد حجم الدماغ. إنَّ مثل هذه الأسئلة مجردة - في رأينا - من أي معنى حقيقي. وبغية فهم ذلك، يكفي أن نتذكر كيف أن الجمع البسيط لعدد ضئيل من الأجسام ذات الأنماط المختلفة، يؤدي إلى إنشاء مجموعات مختلفة من تضافيات هذه الأجسام. وعلى الرغم من أن الرقائق (التشيبات) chips، التي تثبت عليها آلاف المسابير من DNA توضح أن هنالك فرقاً كمياً بين فاعلية خلايا دماغ الشيمبانزي ودماغ الإنسان، فإن الفروق الحقيقية ليست في كمية هذه الفاعليات أو شدتها، إنما على الأصح في نوعيتها.

وكتأكيد لهذه الملاحظة، نذكر مثلاً أن متلازمة "ليش - نيهان" Lesch - Nyhann ذات الأعراض الرهيبة، التي تؤدي إلى تمثيل المريض بأعضاء جسمه، وبتر بعضها (يُرجع إلى الفقرة 6.4)، إن هذه المتلازمة تنجم، كما سبق أن ذكرنا، عن تعطيل الجين المُرمّز لإنزيم له اسم تقني مُرهق، هو





الشكل 3.12. صورة شبكة (أو غابة) من العصبونات (الخلايا العصبية وتغصناتها)، اقتبست من فيلم سينمائي قيد الانتاج، موسوم بالعنوان "شبح مشبكي Fantome Synaptique". أُخذت الصورة من عمق الدماغ البشري الذي يعمل باستمرار ضد الانتروبية الفيزيائية والفكرية. ويحاول علماء الحواسيب والذكاء الصناعي بناء ما يضارع هذه الشبكة من العصبونات دونما نجاح كبير. وتختلف بنية هذه الشبكة (كالذكاء مثلاً) من فرد لآخر، وتفاوتت حتى بين أبناء أبوين يعينهما. ويرجع هذا الاختلاف وهذا التفاوت إلى فعل واسمات ما بعد الجينات (يُرجع إلى الفصلين الخامس والسادس)، التي تميز كل فرد بشري عن أي فرد آخر. يُرجع أيضاً إلى الشكل 30.10). [الشكل عن (Crick, F. et Koch, C. La Recherche 390, 48-53 (2005)).



ترانسفيراز (ناقلة) فسفوريبوزيل الهيبوكسانتين - الغوانين. ولقد اتضح أن تعطيل الجين نفسه في الفأر لا يفضي إلى أي أعراض، ويكون هذا التعطيل عديم التأثير. فما علاقة هذا الإنزيم، الذي يدخل في عمليات استقلاب عادية، بسلوك معقد كسلوك مريض متلازمة "ليش - نيهان"؟ إن هذا يعني ببساطة أن لهذا الجين في الإنسان وضعاً يختلف كلياً عما هو عليه في الفأر، وقد ينسحب ذلك على جينات عديدة أخرى. فتشابه تسلسلات نكليوتيدات الجين لا يعني بالضرورة أن النتاج الجيني (البروتين) هو واحد. فقد يكون هنالك اختلاف كبير في عملية تضفير splicing نسخة mRNA. كما نعود لنؤكد من جديد أهمية البنية الرقمية digital لجزيء RNA، التي تؤدي دوراً حاسماً في تنظيم عمل الجينات المرمزة التقليدية؛ دور كان يسند كلياً للبروتينات ذات البنية المضاهة analogue. إن هذه البنية الرقمية لجزيء RNA جعلته مؤهلاً أكثر من البروتينات كي يؤدي هذا الدور الحاسم في التنظيم (على مستوى الفرد)، وفي التطور (على مستوى النوع). وكما أكدنا غير مرة فإن RNA الإنترونات (القصير أو الصغري)، وبخاصة siRNA، وواسمات ما بعد الجينات، مسؤولة بمجملها عن خصائصنا الشخصية الذاتية كأفراد. في حين أن الجينات المرمزة للبروتينات مسؤولة عن خلالنا كبشر.

إننا نعتقد أن هنالك جينات وواسمات ما بعد الجينات epigenetic marks بشرية حصراً، نسميها السمات البشرية human features؛ خلقت خلقاً من حيث تبولوجيتها وبنيتها ووظيفتها، لتعطي الإنسان خصائصه البشرية، وأن هذا الخلق للجينات - بدءاً من تسلسلات موجودة سلفاً - حدث عندما انجمد التطور انجماداً نهائياً، وانقطع كلياً بعد نشوء القردة إنسانيات الشكل. إن هذه الجينات وهذه الواسمات ما بعد الجينات البشرية، والطرائق التي تعبر بها عن نفسها، هي حصراً خاصة بالإنسان، ولا يوجد (ولن يوجد) ما يقابلها في أي كائن حي آخر. هي بشرية خلقت على صورة الله ومثاله، كي يكون الإنسان بحق خليفة الله في الأرض. وإن التطور الذي طرأ ويطرأ على الإنسان، منذ خلقه حتى الآن، هو تطور اجتماعي بحت.

وقد يتضح قريباً أن التركيز على الانتقاء الطبيعي، والضغط التطوري - بالمفهوم الدارويني - كسيرورتين ترتبطان مباشرة بالجينات المرمزة للبروتينات - وإهمال تأثير البيئة في اكتساب الخلال الموروثة - تركيز أدى إلى إهمال دور الطبقتين الثانية والثالثة من المعلومات (وبخاصة دور RNA القصير أو الصغري - siRNA - كجزيء رقمي) في تنظيم عمل الجينات المرمزة، ومن ثم مسؤولية هذا الجزيء في تشكيل خلالنا الفردية الذاتية؛ الجسدية منها والنفسية، كما أدى إلى اعتبار أن معظم تسلسلات DNA (أكثر من 98.5 في المئة)، وبخاصة الإنترونات، هي سقط وحطام تطوريان، قد يتضح إذاً أن هذا التركيز وهذا الإهمال يمثلان الخطأ الكارثي الأفدح، الذي عرفه تاريخ البيولوجيا.

ذلك أنه يمكن للافتراضات أن تشكل خطراً، وبخاصة في ما يتعلق بالنماذج paradigms العلمية. فهي تبدأ عادة بالحقائق المتاحة الأكثر معقولة وتشجيعاً من حيث التفسير. ولكن عندما تصبح حقائق هذه الافتراضات غير قابلة للاختبار على نحو مباشر، وتكون صدوعها غير جلية، فإن هذه الافتراضات





تغير تدريجياً إلى خطابات إيمانية، وتُفسر عندئذ الملاحظات الجديدة كي تتلاءم معها. ولكن، عندما يصبح في النهاية حجم المعلومات مربكاً وغير قابل للإثبات، فإن المصير الحتمي لهذه الافتراضات هو الانهيار<sup>218</sup> التام.

فكما أكدنا غير مرة، سار التطور الموجه ذو المعنى - بفعل القوى والثوابت الطبيعية - من الأيسر إلى الأيسر من حيث البنية، ومن الأقل إلى الأكثر أداء وكفاية من حيث الوظيفة. إن إنشاء البنية المعقدة أمر سهل نسبياً، أما تنظيم هذا التعقيد وضبطه، ليكون أنيقاً وذو معنى، فليس كذلك. إذ يمكن للجينات المُرمّزة للبروتينات (التي تشكل أقل من 1.5 في المئة من الجينوم)، أن تنشئ بنية معقدة، ولكن انتظام هذه البنية وضبطها، لتجسد كائناً بشرياً، اقتضى، على نحو نوعي وكيفي وليس كمي عمل بقية الجينوم (98.5 في المئة على الأقل من تسلسلات DNA، وبخاصة الإنترونات، التي كانت تعتبر سقطاً وحطاماً تطوريين). فكلما ازداد التعقيد في البنية، ازدادت كمية المعلومات الضرورية لانتظام هذا التعقيد وضبطه، ليكون ذا معنى، فينحو بعكس الأنثروبوية.

وتبسيطاً للأمر، نذكر أن بناء المنزل يتطلب مواد البناء (الجينات المُرمّزة للبروتينات) من جهة. كما يتطلب من جهة أخرى مهندساً معمارياً مبدعاً (الإنترونات - RNA الاعتراضي القصير والصّغري ذوي البنية الرقمية، وواسمات ما بعد الجينات)، كي ينظم توزع هذه المواد، ويضبط علاقات بعضها ببعض، بمنحى يعاكس الأنثروبوية (الانتظام). فيأتي المنزل متفرداً في سماته. وهكذا، فالجينات المُرمّزة للبروتينات تخصص نوعنا البشري، في حين أن الإنترونات والترانسبوزونات وواسمات ما بعد الجينات، تحدد خلالنا الجسدية والنفسية كأفراد، لكل منا هويته الذاتية.

وأخيراً، نرى أن خلق السمات البشرية شكل أعظم انتصار على الأنثروبوية (النزوع إلى التعبير الدقيق وزيادة الطاقة الحرة المنتجة للعمل)، كونه انتصاراً فكرياً وليس فيزيائياً وحسب. ففوة التعبير اللفظي في وصف ظاهرة ما، تتناسب مع عمق فهمنا لهذه الظاهرة، أمر يتعلق بملكات عقلية عديدة؛ كالذكاء والإدراك والوعي والذاكرة، وهلم جراً. فكلما كان الفهم عميقاً، ضُغِطت الأفكار حول إدراك الظاهرة أكثر، فقلّ عدد الكلمات المعبرة عن فهمنا لهذه الظاهرة، والعكس صحيح أيضاً. أي كلما كانت أفكارنا حول فهم الظاهرة غامضة، احتجنا إلى كلمات أكثر للتعبير عن فهمنا للظاهرة. فالإدراك أو الفهم العميق هو ضغط للأفكار والكلمات؛ أي إنهما يعملان بعكس الأنثروبوية، والعكس صحيح هنا أيضاً. فالسمات البشرية الخاصة بالإدراك (أو الفهم) وبالتعبير اللفظي شكلت أعظم انتصار على الإنثروبوية، التي تعمل على تشتت الإدراك، وبعبارة عناصر التعبير اللفظي.



## \* المراجع

1. Ridley, M. "The Genome, The Autobiography of a Species", Fourth Estate, London (1990).  
■ لقد ترجم هذا الكتاب إلى العربية بالعنوان "الجينوم، السيرة الذاتية للنوع البشري"، عالم المعرفة، الكويت (2001).
2. Stryer, L. "Biochemistry", W. H. Freeman and Company, New York (1995).
3. Watson, J. D., "DNA: The Secret of Life", Alfred Knoff, New York (2003).
4. رزق، هاني، "موجز تاريخ الكون، من الانفجار الأعظم إلى الاستنساخ البشري"، دار الفكر، دمشق، سورية (2003).
5. Stix, G. Sci. Am. **291** (6), 40 - 42 (2004).
6. Gibbs, W. Sci. Am. **289** (5), 26 - 33 (2003).
7. Gibbs, W. Scientific American, **289** (6), 106 - 113 (2003).  
■ لقد تمت ترجمة المرجعين ذوي الرقمين 6 و 7 إلى العربية، ونُشرا في "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 20، العددان 2 و 3، ص. 37-30، وص. 45-38 (2004).
8. Stewart, I. "Does God Play Dice, The Mathmatic of Chaos", Penguin Books Ltd. London (1997).
9. Vogel, G. Science **284**, 2111 - 2113 (1999).
10. Kuan, Y. I. et al., Astrophysical Journal **593**, 848 (2003), in la Recherche **369**, 8 (2003).
11. Allemand, L. La Recherche **369**, 67 - 70 (2003).
12. Rogers, J. and Joyce, G. F. Nature **402**, 323 - 325 (1999).
13. Berg, J. M. et al., "Biochemistry", W. H. Freeman and Company New York (2002).
14. Lohse, P. A. and Szostak, J. W. Nature **381**, 442 - 444 (1996).
15. Robertson, M. P. and Ellington, A. D. Nature **395**, 223 - 225 (1998).
16. Unrau, P. J. and Bartel, D. P. Nature **395**, 260 - 263 (1998).
17. Hirao, I. and Ellington, A. D. Current Biology **5**, 1017 - 1022 (1995).
18. Bass, B. L. and Cech, T. R. Nature **308**, 820 - 826 (1984).
19. Cech, T. R. Science **289**, 878 - 879 (2000).
20. Ban, N. et al., Science **289**, 905 - 920 (2000).

\* إن هذه القائمة من المراجع تقتصر فقط على المراجع المرقمة في المتن والواردة كأرقام مرفوعة، وهي لا تشمل على المراجع غير المرقمة، والواردة كاملة؛ إما في المتن، أو في نهايات معظم الأشكال.



21. Freeland, S. J. et al., Science **286**, 690 - 692 (1999).
22. Rosing, M. T. Science **283**, 674 - 676 (1999).
23. Little, P. Nature **402**, 467 - 468 (1999).
24. Gilbert, S. F. "**Developmental Biology**", Sinauer Associates, Inc. Publishers, Sunderland, Massachusetts, U. S. A (1994).
25. Venter, J. C. et al. Nature **381**, 364 - 367 (1996).
26. Weissenbach, J. Science **274**, 479 (1994).
27. Schuler, G. D. et al. Science **274**, 540 - 546 (1996).
28. Koster, H. et al. Nature Biotechnology **14**, 1123 - 1126 (1996).
29. Smith, L. M. Nature Biotechnology **14**, 1084 - 1087 (1996).
30. Waterson, R. and Suiston, J. E. Science **282**, 53 - 54 (1998).
31. Pennisi, E. La Recherche **318**, 40 - 43 (1999).
32. Beardsley, T. Sci. Am. **August (1998)**, 30 - 32.
33. Schimmel, P. Nature **406**, 826 (2000).
34. Brune, E. La Recherche **363**, 67 - 70 (2003).
35. E كاتانيو وزملاؤه، "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 19، العددان 4 و 5، ص. 26 - 31 (2003).
36. J. M. ويلش و E. A. سميث، "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 12، العدد 10، ص. 42 - 49 (1996).
37. Janeway, C. A. et al., "**Immunobiology**", Elsevier Science Ltd Garland Publishing, New York, U. S. A. (2002).
38. Danchin, A. La Recherche **371**, 112 (2004).
39. C. R. ديوك وزملاؤه، "مجلة العلوم" (الكويت) المجلد 13، العددان 6 و 7، ص. 32 - 41 (1997).
40. Antony, J. M. et al., Nature Neurosciences **7**, 1088 (2004), in La Recherche **381**, 16 (Dec.2004).
41. Rose, S. et al., "**Not in our Genes**", Pantheon, London (1984).
42. Wilson, E. O., "**Conciliance**", Little Brown, New York (1998).
43. Eto, M. et al., Clinical Genetics **36**, 183 - 188 (1989).
44. Kamboh, M. I. Human Biology **67**, 195 - 215 (1995).
45. Bickeboller, H. et al., Am. J. Human Genetics **60**, 439 - 446 (1997).
46. Payami, H. et al., Am. J. Human Genetics **58**, 803 - 811 (1996).
47. Tang, M. - X. et al., Am. J. Genetics **58**, 574 - 584 (1996).
48. Stix, G. Sci. Am. **291 (4)**, 98 - 101 (2004).
49. Novina, C.D. and Sharp, P.A. Nature **430**, 161 - 164 (2004).
50. Yelin, R. et al., Nature Biotechnology **21**, 379 - 385 (2003).
51. Storz, G. Science **296**, 1260 - 1263 (2002).
52. Mattick, J. S. BioEssays **25**, 930 - 939 (2003).
53. Takada, S. et al., Current Biology **10**, 1135 - 1138 (2000).
54. Beck, S. and Olck, A. "**The Epigenom: Molecular Hide and Seek**", Wiley (2003).
55. Felsenfeld, G. and Groudine, M. Nature **421**, 448 - 453 (2003).



56. Georges, M. et al., Trends in Genetics **19**, 248 - 252 (2003).
  57. Battayeb, K. Science et Vie, **1029**, 64 - 69 (Juin 2003).
  58. Filchak, K. E. et al., Nature **407**, 739 - 742 (2000).
  59. Farrell, B.D. Science **281**, 555 - 559 (1998).
  60. Greene, E. et al., Nature **407**, 1000 - 1003 (2000).
  61. Cooper, V.S. and Lenski, R.E. Nature **407**, 736 - 739 (2000).
  62. De Visser, J.A.G.M. et al., Science **283**, 404 - 406 (1999).
  63. Jordan, B. La Recherche **377**, 40 - 43 (2004).
- يحوي هذا العدد الخاص (صيف 2004) من مجلة (La Recherche) مجموعة من المقالات بعنوان "تطور الإنسان"، قسم ضئيل منها في الصفحة 14، والقسم الأكبر يقع في الصفحات 29 - 58.
64. Breaker, R. R. Science **290**, 2095 - 2096 (2000).
  65. Augui, S. et al. La Recherche **385**, 34 - 41 (2005).
  66. Postel - Vinay, D. La Recherche **385**, 29 - 32 (2005).
  67. Mattick, J. Sci. Am. **291** (4), 60 - 67 (2004).
  68. Lolle, S. et al. Nature **434**, 505 - 507 (2005).
  69. Minkel, J. R. Sci. Am. **292** (6), 20 - 21 (2005).
  70. Klingler, C. La Recherche **386**, 14 - 15 (2005).
  71. Stix, G. Sci. Am. **291** (4), 98 - 101 (2004).
  72. Ast, G. Sci. Am. **292** (4), 58 - 65 (2005).
  73. Sipper, M. and Reggia, J. A. Sci. Am. **285** (2), 35 - 43 (2001).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 19، العدد 1، ص. 10 - 18، يناير (كانون الثاني) (2003).
74. Neumann, Johann - John - von, "The General and Logical Theory of Automata, in Johann von Neumann Collected Work, Macmillan, New York (1961 - 1963).
  75. Anderson, W. F. Sci. Am. **273** (3), 124 - 128 (1995).
  76. Anderson, W. F. Science **288**, 627 - 629 (2000).
  77. Lander, E. S. and Weinberg, R. A. Science **287**, 1777 - 1778 (2000).
  78. Editorial, Naure **402**, 107 (1999).
  79. Barinaga, M. Science **287**, 1584 - 1585 (2000).
  80. Cavazana - Calvo, et al. Science **288**, 969 - 972 (2000).
  81. Lochouart, M. La Recherche **359**, 26 (2002).
  82. Note, La Recherche **362**, 20 (2003).
  83. Note, La Recherche **367**, 24 (2003).
  84. Note, La Recherche **370**, 26 (2003).
  85. Nowak, M. La Recherche **375**, 25 (2004).
  86. Note, La Recherche **386**, 24 (2005).
  87. Editorial, Biotech News Inter. **10** (3), 5 - 6 (2005).

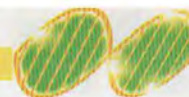


88. Felgner, P. L. Sci. Am. **276** (6), 86 - 90 (1997).  
 ■ لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 14، العدد 4، ص. 52 - 57، أبريل (نيسان) (1998).
89. Gene Therapy, Special Report, Sci. Am. **276** (6), 79 - 85 (1997).  
 ■ لقد تُرجم هذا التقرير الخاص بالمعالجة الجينية إلى العربية، ونُشر في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 14، العدد 4، ص. 43 - 71، أبريل (نيسان) (1998). يضم هذا التقرير المقالات التالية: 1. "التغلب على عوائق المعالجة الجينية"، T. فريمان. 2. "استراتيجيات لا فيروسية للمعالجة بالجينات"، L. P. فليغنر (المرجع 88). 3. "معالجة جينية للسرطان"، M. بليز. 4. "المعالجة الجينية للجهاز العصبي"، Y.D. هو. و "M.R. سابولكسي". 5. "الاستنساخ والمعالجة الجينية"، S. ميرسكي و "J. ريني". ونود أن نلفت نظر القارئ إلى أن معظم هذه المقالات، يعالج "تطلعات" نظرية طموحة جداً، ما تزال على الورق.
90. Therapie Génique, Dossier, La Recherche **315**, 52 - 80 (1998).  
 ■ إن معظم هذه الإضبارة هو ترجمة إلى الفرنسية للمرجع 89.
91. Christ, M. et al. Immunology Letter **57**, 19 - 25 (1997).
92. Robbins, P. D. and Ghivizzani, S. C. Pharmac. Ther. **80**, 35 - 47 (1999).
93. Mountains, A. TIBTECH **18**, 119 - 128 (2000).
94. Editorial, Biothec News Interat, **10** (3), 5 - 6 (2005).
95. Editorial, Biothec News Interat, **10** (5), 5 - 6 (2005).
96. Ezzel, C. Sci. Am. **285** (4), 35 - 41 (2001).
97. Note, Biothec News Interat, **10** (3), 3, 5 - 6 (2005).
98. بانشيرو، ل. "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 19، العددان 4/5، ص. 48 - 55، إبريل / مايو (2003).
99. Vallet, T. et Ducommum, B. La Recherche **310**, 32 - 36 (1998).
100. De Lange, T. La Recherche **322**, 58 - 60 (1999).
101. De Lang, T. and Depinho, R. A. Science **283**, 974 (1999).
102. Chene, P. La Recherche **323**, 46 - 50 (1999).
103. Roth, O. B. and Gellert, M. Nature **404**, 823 - 825 (2000).
104. Rayan, K. M. et al. Nature **404**, 892 - 897 (2000).
105. Hebshi, L. et al. Biothec Lab News Internal. **412**, 14 - 16 (1999).
106. Beardsley, T. Sci. Am. **283** (3), 34 (2000).
107. Chen, R. Z. Nature **395**, 89 - 92 (1998).
108. Szyf, M. La Recherche **324**, 56 - 62 (1999).
109. Straus, E. Science **283**, 471 (1999).
110. Solter, D. and Gearhrt, J. Science **283**, 1468 - 1470 (1999).
111. Langer, R. and Vacanti, J. P. Sci. Am. **281** (4), 63 - 65 (1999).



112. McDonald, J. W. et al. Nature Medicine **5**, 1410 - 1413 (1999).
113. Editorial, Biothec Lab News Internal. **5/6, 11 - 12**, 1 - 2 (2000).
114. Homer, "L'Odyssée", Traduction de Victor Berard, Le Livre de Poche, Librairie Armand Colin, Paris (1931).
115. Homer, "Iliade", traduit et présenté par mario Meunier, Le Livre de Poche, Albin - Michel, Paris (1956).
116. Filchack, K. E. et al. Nature **407**, 739 - 742 (2002).
117. Farell, D. Science **281**, 555 - 559 (1998).
118. de Visser, J. A. G. M. et al. Science **283**, 404 - 406 (1999).
119. Cooper, V. S. and Lenski, R. E. Nature **407**, 736 - 739 (2000).
120. Green, E. et al. Nature **407**, 1000 - 1003 (2000).
121. Storz, G. Science **296**, 1260 - 1263 (2002).
122. Felsenfeld, G. and Groudine, M. Nature **421**, 448 - 453 (2003).
123. Hawking, S. "A Brief History of Time, from the Big Bang to Black Holes". Bantam Books, London (1997).
124. رزق، هاني، القسم العلمي في "الاستنساخ، جدل العلم والدين والأخلاق"، دار الفكر، دمشق، سورية (1997).
125. Gurdon, J. B. and Colman, A. Nature **402**, 743 - 746 (1999).
126. Pennisi, E. and Vogel, G. Science **288**, 1722 - 1727 (2000).
127. McLaren, A. Science **288**, 1775 - 1780 (2000).
- لقد تُرجمت المقالتان السابقتان (المرجعان 126 و 127) إلى الفرنسية، ونُشرت في مجلة "La Recherche"، العدد 334، ص. 28 - 40 (2000).
128. Blond, O. La Recherche **351**, 16 - 17 (2002).
129. Pisto, S. Sci. Am. **286** (4), 24 - 25 (2002).
130. Cibelli, J. B. et al. Sci. Am. **286** (1), 44 - 51 (2002).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 18، العددان 3/2، فبراير/ مارس، ص. 16 - 21 (2002).
131. Delude, C. M. Sci. Am. **291** (4), 28 (2004).
132. Stix, G. Sci. Am. **286** (2), 18 - 19 (2002).
133. Ezzell, C., Sci. Am. **288** (4), 14 (2003).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 19، العددان 9/8، أغسطس/ سبتمبر، ص. 89 (2003).
134. Henig, R. m. Sci. Am. **288** (6), 51 - 55 (2003).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 19، العددان 12/11، ص. 50 - 55 (2003).
135. Drouard, H. La Recherche **277**, 648 - 654 (1995).
136. De Pracontal, M. Le Nouvel Observeur **1969**, 46 - 47 (2002).





137. Lanza, R. P. et al. Nature Medicine **5**, 975 - 977 (1999).
138. Lanza, R. P. et al. Nature Biotechnology **17**, 1171 - 1174 (1999).
139. Donnars, O. La Recherche **388**, 14 - 15 (2005).
140. Augi, S. et al. La Recherche **385**, 34 - 41 (2005).
141. Wagensberg, J. La Recherche **388**, 111 (2005).
142. Lanza, R. and Rosenthal, N. Sci. Am. **290** (6), 92 - 99 (2004).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 20، العددان 9/8، أغسطس/ سبتمبر، ص. 66 - 73 (2004).
143. Klingler, C. La Recherche **386**, 16 (2005).
144. Gillet, E. La Recherche **388**, 20 - 21 (2005).
145. Soars, C. Sci. Am. **293** (1), A 12 - A 15 (2005).
146. Special Report, Sci. Am. **293** (1), A3 - A35 (2005).
147. Balinsky, B. I. "An Introduction to Embryology", W. B. Saunders Company, Toronto (1970).
148. Gilbert, S. F. "Developmental Biology", Sinauer Associate, Inc. Publishers, Sunderland, Massachusetts (1994).
149. Editorial, Science **287**, 1397 (2000).
150. Hines, P. J. et al. Science **287**, 1417 (2000).
151. Vogel, G. Science **287**, 1418 - 1419 (2000).
152. Marshall, E. Science **287**, 1419 - 1421 (2000).
153. Barinaga, M. Scienc **287**, 1421 - 1422 (2000).
154. Perry, D. Science **287**, 1422 - 1423 (2000).
155. Young, F. E. Science **281**, 1424 (2000).
156. Lenoir, N. Science **287**, 1425 - 1427 (2000).
157. Watt, F. M. et al. Science **287**, 1427 - 1430 (2000).
158. Stack, J. M. D. Science **287**, 1431 - 1433 (2000).
159. Gage, F. R. Science **287**, 1433 - 1438 (2000).
160. Van der Kooy and Weis,s. Science **287**, 1439 - 1941 (2000).
161. Weissman, I. L. Science **287**, 1442 - 1446 (2000).
162. Meng, J. D. et al. Science **287**, 1489 - 1992 (2000).
163. Ezzell, C. Sci. Am. **285** (2), 27 (2001).
164. Wurmser, A. E. and Gage, F. H. Nature **416**, 475 - 488 (2000).
165. Terada, N. et al. Nature **416**, 542 - 545 (2002).
166. Editorial, Biotech News Inter. **10**(1), 1 - 2, 1 - 2 (2005).
167. Soares, C. Sci. Am. **293** (1), A10 (2005).
168. Note, Biotechh News Inter. **10** (3), 5 - 6, 18 (2005).
169. Note, Biothch News Internal. **9** (2), 3 - 4, 17 (2004).
170. Cookson, C. Sci. Am. **293** (1), A6 - A11 (2005).



171. Note, Biotech News Internal. **9 (1)**, 1 - 2, 7 (2004).
172. Note, Biotech News Internal. **9 (5)**, 9 - 10, 6 (2004).
173. Rizk, H. K. Arch. Anat. Hist. Embr. Norm. et Exp. **54**, 113 - 122 (1971).
174. Rizk, H. K. and Hamilton, H. L. Am. Zool. **3 (4)** 11 (1963).
175. Rizk, H. K. and Hamilton, H. L. Am. Zool. **11 (4)** 311 (1971).
176. Rizk, H. K. et Ruch, J. V. Compte Rendus de Séance de la Société de Biologie **165 (5)**, 1130 - 1136 (1971).
177. Rizk, H. K. et Ruch, J. V. ibid **166 (2, 3)**, 433 - 438 (1972).
178. Rizk, H. K. et Ruch, J. V., ibid **166 (10)**, 1378 - 1380 (1972).
179. Rizk, H. K. et Ruch, J. V., Arch. Biol. (Liège) **83**, 481 - 497.
180. رزق، هاني، "مقدمة في علم الجنين"، منشورات جامعة دمشق، ص. 177 - 195، وص. 201 - 204 (1987).
181. Rechenmann, F. et de Jong, H. La Recherche **383**, 32 - 37 (2005).
182. Lledo, P - M et al. Recherche **367**, 54 - 60 (2003).
183. Note, Biotech News Internal. **10 (2)**, 3 - 4, 14 (2005).
184. Note, Biotech News Internal. **9 (6)**, 11 - 12, 16 (2004).
185. Dunchin, A. et Mange, D. La Recherche **350**, 30 - 32 (2002).
186. Leclerc, C. la Recherche **364**, 39 - 44 (2003).
187. Soares, C. Sci. Am. **293 (1)**, A12 - A15 (2005).
188. Rizk, H. and Massouh, L. Unpublished results.
189. Editorial, Biotech News Internal. **10 (4)**, 7, 8, 1 - 4 (2005).
190. Rennie, J. Sci. Am. **293 (1)**, A8 (2005).
191. Gibbs, W. W. Sci. Am. **293 (1)**, A24 - A27 (2005).
192. Gardner, R. and Watson, T. Sci. Am. **293 (1)**, A16 - A21 (2005).
193. Cookson, C. Sci. Am. **293 (1)**, A22 - A23 (2005).
194. Griffith, V. Sci. Am. **293 (1)**, A28 - A30 (2005).
195. Beardsley, S. Sci Am. **293 (1)**, A20 - A21 (2005).
- لقد تمت ترجمة هذا التقرير الخاص والموسوم بالعنوان "مستقبل الخلايا الجذعية" من المجلد **293**، العدد **1** (يوليو/ تموز) 2005 من مجلة Sci. Am.، إلى العربية، ونُشر في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد **21**، العدد **12**، ديسمبر (كانون الأول)، ص. 28 - 57 (2005).
196. Stix, G Sci. Am. **291 (6)**, 40 - 42 (2004).
197. Drayna, D. Sci. **293 (4)**, 78 - 85 (2005).
198. رزق، هاني، "التطور الموجه، في الإيمان والتقدم العلمي"، دار الفكر، دمشق، ص. 11 - 86، (2000).
199. رزق، هاني، "عالم الفكر"، المجلد **29**، العدد **2**، أكتوبر/ ديسمبر (تشرين الأول/ كانون الأول)، ص. 93 - 144 (2000).
200. Peebles, J. La Recherche **363**, 67 - 70 (2003).





201. Note, La Recherche **368**, 8 (2003).
202. Chaitin, G. La Recherche **370**, 34 - 41 (2003).
203. Parizot, E. Hors - Série Sciences et Avenir, **Dec. 2004/ Jan. 2005**, 50 - 54
204. Klein, E., **ibid**, 51.
205. Lambert, D., **ibid**, 52 - 56.
206. Cohen - Tannoudii, **ibid**, 57.
207. Lachièze - Rey, M., **ibid**, 58 - 62.
208. Cuillierier, R., **ibid**, 63.
209. Petitjean, P. et wzan, J - P., **ibid**, 64 - 68.
210. Lachièze - Rey, M. **ibid**, 69.
211. Guenancia, P., **ibid**, 70 - 74.
212. Larousserie, D., **ibid**, 75.
213. Engel, P., **ibid**, 76 - 77.
214. Blay, M., **ibid**, 81.
215. Besnier, J - M. **ibid**, 82.

■ ينصح المؤلف القارئ بالاطلاع على كامل هذا العدد من مجلة Sciences et Avenir (Hors Série)، كانون الأول (ديسمبر) 2004 - كانون الثاني (يناير) 2005، لما يحويه من مقالات مهمة.

216. Freeland, S. J. and Hurst, L. D. Sci. Am. **290** (4), 84 - 91 (2004).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في مجلة العلوم (الكويت)، المجلد 20، العددان 6 و 7، ص. 62-69 (2004).
217. Postel - vinay, O. La Recherche **372**, 99 (2004).
218. Mattick, J. Scientific American **291** (4), 60 - 67 (2004).

### المراجع التي أُضيفت على الطبعة قبل النهائية للكتاب:

219. Gertein, M. and Zheng, D. Sci. Am. **295** (2), 48-55 (2006).
- لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، ونُشرت في "مجلة العلوم" (الكويت)، المجلد 22، العددان 11 و 12، نوفمبر / ديسمبر (تشرين الثاني/كانون الأول)، ص. 52-57 (2006).
220. Balakirev, E.S. and Ayala, F.J. An. Rev. Gen. **37**, 123-151 (2003).
221. Gilad, Y. et al. Proc. Natl. Aca. Sci (USA) **100** (6), 3324-3327 (2003).
222. Zhang, Z. and Gerstein, M. Current Opinion in Gen, and Dev. **14** (4), 328-335 (2004).

### في ما يتعلق بالمحولات الربيبية:

223. Barrick, J.E. and Breaker, R.R. Sci. Am. **296** (1), 50-57 (2007).
- لد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، وستُنشر في "مجلة العلوم" (الكويت).



224. Winkler, W. et al. Nature **419**, 952-956 (2002).  
 225. Orgel, L.E. Sci. Am. **271** (4), 76-83 (1994).  
 226. Sudarsan, N. et al. RNA **9** (6), 644-647 (2003).

■ إن كل محول ربيبي هو قطعة في نهاية التسلسل القائد leader sequence لنسخة رسالة mRNA؛ يمكنها أن تعين احتياج الخلية من البروتين المُرمَّز في بقية الرسالة، فتعيد عندئذ تراتب شكلها الذاتي كي تقرر في ما إذا كان ذلك البروتين سيُركب (سَيُصنع). لذا، فإن كل محول ربيبي يمتلك مجالين مهمين: الأول يشكل مُلْتَمَماً adapter؛ يتحسس مُستقبلاً معيناً. والمجال الثاني هو برنامج تعبير جيني؛ يؤثر في مصير رسالة mRNA بأن يخضعه لواحد من عدد كثير من إعادة تراتب البنية لشاكلته (لبنيته الوظيفية ثلاثية الأبعاد) (يُرجع، من أجل التفاصيل، إلى المرجع 223 على وجه التخصيص). فالمحول الربيبي إذاً هو جزء أساسي من واسمات ما بعد الجينات من جهة. كما يشكل، من جهة أخرى، عاملاً من عوامل ضبط الجودة في الخلية، ومن ثم في الكائن الحي. هذا، بالإضافة إلى أنه يشكل شاهداً مهماً من شواهد قبور عالم RNA المنسي.

#### في ما يتعلق بالمعالجة الجينية:

227. رزق، هاني، مجلة "عالم الفكر" (الكويت)، المجلد 35، ص. 91-138 و (2006).

#### في ما يتعلق بعلاقة الخلايا الجذعية بالسرطن:

228. Clarke, M. and Becker, M.W. Sci. Am. **295** (1), 52-59 (2006).  
 ■ لقد تُرجمت هذه المقالة إلى العربية، وستُنشر في "مجلة العلوم" (الكويت).  
 229. Clarke, M.F. and Fuller, M. Cell **124**, 1111-1115 (2006).  
 230. Bisell, M.J. and LaBarge, M.A. Cancer Cell **7**, 17-23 (2005).  
 231. Braun, A.C. Sci. Am. **213** (5), 75-83 (1965).  
 232. Huntly, B.J.P. and Gilliland, D.G. Nature Rev. Cancer **5** (4), 311-321 (2005).



## فهرس عام



- إزفاء: 142، 143، 153، 270، 271
- أستراليا: 425
- الاستعمار: 215، 450
- أستلة الهستونات: 13، 191، 197، 202، 206
- استنساخ الإنسان: 169، 320، 329، 338، 353، 367، 374
- الاستنساخ البشري التوالدي: 14، 277، 312، 316، 325، 334، 336، 338، 340، 356، 426، 421، 359، 357
- الاستنساخ البشري العلاجي: 14، 325، 334، 335، 340، 341، 342، 367، 376، 426
- إسحاق نيوتن: 445
- الأسس البورينية: 70، 247، 250
- الأسس البيريميدينية: 70، 247، 250
- الأسطورة: 14، 312، 313، 314، 315، 317، 418، 434
- الاسفنجيات: 438
- أشانتى دي سيلفا: 129، 268
- الإشريكية القولونية: 41، 42، 65، 81، 82، 83، 86، 99، 127، 128، 208، 220، 226، 228، 229، 231، 232، 238، 262، 267، 337
- الإباضة الفائقة: 380
- الاتحاد الأوروبي: 454
- اتفاقية برميودا: 96
- الاحتشاء القلبي: 12، 107، 131، 139، 153، 154، 160، 161، 164، 383، 384
- الإخصاب السوي: 340، 355
- الإخصاب الصناعي: 168، 381
- الإخصاب الطبيعي: 360
- إدارة الغذاء والدواء: 414
- أدانسسل سل تكنولوجيا: 324، 325، 327، 348، 361
- إدموند هالي: 445
- أدولف هتلر: 320
- إدوين ساوزرن: 91، 279
- الأديم الباطن: 331، 378، 380، 394
- الأديم الظاهر: 331، 378، 380، 394
- الأديم المتوسط: 331، 378، 380، 394، 412
- أرستو: 168، 356، 365، 431، 432، 434، 451، 464





انتصاب القامة: 31، 48، 257، 365، 374، 468  
 الانتقاء الطبيعي: 76، 119، 123، 167، 215،  
 219، 220، 435، 437، 442، 450،  
 457، 458، 459، 460، 471  
 الانتقاء المتوازن: 459، 460  
 الانجمادات الطورية: 55  
 إنزيم التيلوميراز: 12، 71، 97، 106، 140، 141،  
 142، 143، 144، 221، 260، 291،  
 399، 439  
 أنزيمات التقييد: 11، 17، 40، 41، 82، 83، 85،  
 86، 87، 91، 94، 207، 232، 236،  
 238، 239، 275، 279، 429  
 الانفجار الأعظم: 18، 51، 52، 55، 57، 58،  
 60، 61، 62، 251، 256، 365، 438،  
 461، 467، 473، 482، 485  
 انفصام الشخصية: 204، 212  
 أنفلونزا الطيور: 36، 419  
 الانقسام الانتصافي: 102، 188، 270، 272، 327،  
 338، 339، 344، 345، 346، 351  
 الانقسام الخلوي: 15، 72، 77، 97، 132، 133،  
 140، 141، 193، 194، 221، 277،  
 286، 291، 302، 303، 329، 341،  
 351، 355، 366، 371، 381، 391،  
 394، 395، 396، 397، 400، 401،  
 402، 403، 404، 405، 412، 415،  
 416، 424، 443، 452، 461  
 الانقسام الفتيلي: 132، 272، 297، 299، 301،  
 306، 401، 403، 404، 412، 415،  
 422، 443  
 الانقسامات التكاثرية: 397، 405  
 الأوتوماتون: 258  
 أوغست وايزمان: 106

إصبع الزنك: 14، 306، 307، 309  
 الأضداد وحيدة النسيلة: 453  
 إعادة برمجة النواة: 323، 353، 354، 393، 416  
 الأعراق: 188  
 اغتراس نقي العظم: 361، 364، 369، 388، 421  
 أفغانستان: 236، 320  
 أفلاطون: 464، 466  
 الإكسونات: 28، 30، 103، 129، 149، 170،  
 171، 174، 176، 183، 184، 213،  
 241، 252، 254، 273، 284، 482، 483  
 ألبرت آينشتاين: 57، 466  
 الالتقام الخلوي: 156، 158، 159، 160، 164،  
 273، 276، 277، 280، 295  
 ألفرد رسل والاس: 450  
 أمفيلوفوس سترينيلوس: 443  
 الأمم المتحدة: 357، 358، 425  
 الأمهة: 232، 305، 411، 412  
 الانتحار الخلوي: 133، 136، 137، 138، 139،  
 372  
 الأنثروبية: 57، 60، 65، 127، 128، 202، 228،  
 231، 232، 275، 282، 286، 306،  
 398، 469، 472، 483  
 الإنترنت: 22، 28، 30، 32، 78، 79، 103،  
 104، 169، 170، 171، 174، 176،  
 177، 179، 184، 188، 189، 193،  
 194، 209، 241، 251، 252، 253،  
 254، 258، 287، 395، 407، 471،  
 472، 483  
 الانتساخ العكسي: 12، 96، 97، 98، 106، 142،  
 143، 144، 145، 146، 147، 148،  
 184، 220، 221





أيان ويلموت: 17  
إيولا: 36  
الإيدز: 76، 98، 147، 149، 184، 263، 265  
420، 449، 453  
إيطاليا: 162  
البلعنة الخلوية: 336  
بنك الجينات: 96، 212  
بول برغ: 17، 81، 226  
بول ديراك: 445  
البيضة المخصبة: 89، 91، 140، 204، 209، 264، 266، 267، 277، 315، 343، 351، 354، 364، 365، 371، 373، 377، 381، 394، 396  
بيوفوجن: 325  
البيولوجيا الجزيئية: 81، 198، 252، 268، 369، 413، 429، 430، 450، 451، 456، 485، 461، 457



التأنة الجزيئية: 120، 142  
التأشيب المائل: 187، 203، 264، 272، 273، 274، 275، 276، 277، 281، 282، 283، 284، 290، 306، 307، 308، 309، 338، 344، 453، 460، 461  
التأهب الوراثي: 154، 162  
التبصيم الجينومي: 13، 32، 78، 107، 116، 191، 201، 204، 208، 209، 212، 213، 251، 356، 366، 407، 444، 461  
تبصيم ساوزرن: 91، 267، 279  
تبصيم نورثرن: 279، 280



باروخ سينوزا: 466  
الباريون: 56، 61  
باسيلس ثرنجينسيس: 267  
بانا يوتيس زافوس: 323، 325، 374  
بدائيات النوى: 36، 38، 39، 63، 82، 85، 95، 127، 142، 174، 176، 226، 228، 232، 238، 285، 336، 337، 435  
براءة الاختراع: 413، 452، 453، 454  
البرازيل: 425  
براندون كارتر: 466  
البرداء: 107، 117، 211، 361، 445، 453، 458  
البرمائيات: 374  
البروتيازوم: 121، 122، 130، 135، 136، 398، 399  
البروتين التمايزي الكمالي: 256، 372، 378، 394، 405، 406، 411  
بروتين مقاومة العقاقير المتعددة: 125، 126  
بروتينات الصدمة الحرارية: 399، 438  
بروتينات الكرب: 399، 438، 439  
البروتسيوم: 13، 47، 83، 84، 211، 225، 240، 254، 256، 258، 425، 455  
بريتاني أبشير: 277، 321، 322، 347، 357



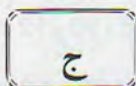


- تبصيم وسترن: 279
- التبولوجية: 32، 82، 102، 159، 197، 198، 209، 257، 288، 289، 367، 374
- التجدد الذاتي: 331، 375، 376، 423
- التعديل: 28، 29، 30، 171، 174، 176، 183، 184، 193، 208، 241، 242، 252، 253، 254، 459
- تجربة يوري - ميلر: 68، 69
- تحالف ويلكام: 449
- تحسين النسل البشري: 315، 450
- التدخين: 154، 164
- التدرك البيولوجي: 182، 304
- التذليل: 30، 176، 241، 254، 459
- الترانسبوزون: 32، 206، 215، 251، 287، 356، 366، 444، 472
- تركية: 433
- ترميس أكواتيكي: 91
- تشارلز دارون: 48، 315، 457
- تشكل الفرد: 32، 103، 107، 162، 169، 182، 188، 191، 198، 202، 206، 208، 209، 213، 232، 250، 256، 288، 347، 357، 373، 394، 395، 396، 408، 457، 483
- تشكل النوع: 27، 29، 30، 31، 45، 48، 78، 85، 103، 106، 137، 142، 144، 152، 162، 170، 173، 180، 188، 191، 199، 202، 206، 207، 208، 254، 256، 280، 288، 319، 330، 337، 338، 366، 369، 377، 378، 394، 395، 397، 408، 416، 419، 442، 457، 472، 482، 483
- تشمع الكبد: 303
- التشبيات الجينية: 103، 209، 211، 469
- تصلب الشرايين: 12، 107، 153، 154، 157، 161، 164
- التصلب العصيدي: 107، 157، 161، 164
- التصميم الذكي: 15، 447، 448، 450
- تضاعف DNA: 77
- التطور الدارويني: 167، 219، 256، 435، 436، 457، 458، 459
- التعبير الجيني التفاضلي: 286، 366، 395، 444
- التفكير الديني: 448
- تقانة DNA المأشوب: 82، 225، 238، 259، 262، 264، 268، 451، 452
- التقانة الحيوية: 81، 140، 238، 311، 451، 452، 454، 455
- التقانة النانوية: 230
- التقدم البيولوجي: 215، 220، 222، 365
- التقلنس: 30، 176، 241، 242، 252، 254، 459
- تقنية بزل السلى: 417
- تقنية الرقائق (التشبيات): 103
- تقنية السلسلة: 45، 84، 87، 92، 94، 96، 137، 148، 273، 279، 323، 429، 449
- التكوثر: 24، 26، 27، 70، 93، 111، 138، 240، 412
- تليف الكبد: 124، 361، 380
- التليف الكيسي: 12، 28، 106، 124، 125، 126، 168، 244، 252، 282، 457، 459
- التمايز الخلوي: 15، 131، 132، 140، 203، 206، 344، 351، 355، 361، 366، 370، 372، 375، 376، 382، 383، 390، 393، 394، 395، 397، 405، 411، 424، 457



الثقالة : 18، 51، 55، 60، 61، 223، 283، 431،  
482، 466، 460، 435

ثلاثيات الفصوص : 438



جان بابتيست لامارك : 215، 436

جان بوردون هالدان : 314

جان فلامستيد : 445

جائزة نوبل : 92، 145، 168، 172، 182، 187،  
236، 314، 317، 332، 381، 425،

466، 464، 431

الجزور الحرة : 130، 133

جزء الحياة : 11، 35، 70، 71، 73، 76، 82،  
170، 171، 172، 185، 222، 228،

258، 262، 439، 445

الجزيرات الخادعة : 14، 305

الجزيرات الصغيرة : 35، 70، 152

الجزيرات الكبيرة : 35، 70، 152

جس جلزيفر : 269، 277

جسيمات كيلو ميكرونية : 156

الجملة العصبية : 354، 372، 380، 394، 449

جهاز الدوران : 394

الجهاز المناعي : 128، 129، 150، 151، 152،  
153، 160، 204، 268، 270، 276،

295، 296، 305، 365، 386، 387،

409، 419، 420، 423

جورج هنتغتن : 118

جون ريني : 236

جوهان غريغور مندل : 168

جيرمي ريفكين : 419

تمثيل DNA : 13، 32، 78، 191، 198، 200،  
201، 203، 205، 206، 209، 215،

251، 289، 444، 483

التمييز العنصري : 450

التناظر ثنائي الجانب : 438

التناظر الفائق : 55

التنافس الطبيعي : 152

التنوع الطبيعي : 18، 23، 57، 71، 77، 78، 151،

152، 167، 186، 199، 219، 220،

272، 309، 336، 337، 338، 377،

419، 435، 483

التهاب المفاصل المزمن : 363

التوالد البكري : 327، 328، 341، 344، 357،

360، 380، 381، 415، 422، 427

توماس جيفرسون : 454

توماس روبرت مالتوس : 450

توماس سيش : 171

توماس مور : 187، 244، 314

توماس هنت مورغان : 187، 244

تيودور سفيدبرغ : 135، 254



ثابتة بلانك : 18، 57، 283، 431، 466، 482

ثابتة الترابط : 18، 56، 57، 61، 70، 71، 124،

151، 152، 167، 220، 256، 360، 436،

450، 457، 458، 460، 461، 463، 482

الثدييات : 30، 31، 82، 107، 108، 129، 130،

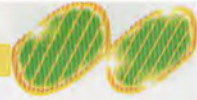
174، 183، 264، 268، 312، 319،

325، 328، 329، 341، 366، 367،

371، 375، 376، 379، 382، 402،

409، 411، 419، 424





جينات الفرد البشري: 13، 18، 103، 169، 180،  
186، 188، 189، 191، 240، 288،  
467، 472، 482

الجينات الكاذبة: 12، 31، 32، 78، 101، 167،  
169، 170، 177، 186، 187، 188،  
191، 201، 251، 255، 444، 483

جينات الكاسباز: 12، 106، 130، 136

الجينات المثلية: 306، 375، 438

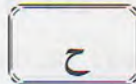
جينات مضادات المعنى: 32، 34، 101، 170،  
171، 291

جينات النوع البشري: 12، 18، 32، 34، 78، 101،  
103، 104، 170، 180، 186، 188،  
189، 191، 206، 208، 223، 288،  
338، 365، 407، 472، 482، 483

الجينات الورمية البدئية: 130، 133، 152، 282

جينات RNA الصغرى: 12، 31، 34، 78، 103،  
167، 170، 171، 180، 186، 188،  
192، 209، 258، 284، 286، 444، 483

جيوردانو برونو: 432



حاصل الذكاء: 453

حاملات المشط: 438

الحبل السري: 364، 372، 392، 393، 394،  
422، 426، 427، 453

حراس الجينوم: 291

الحركة الرائيية: 316، 325

الحروب البيولوجية: 419

الحساء البدئي: 66، 67، 68، 69، 70، 71

الحفاظ على البيئة: 419

جيمس تومسون: 17

جيمس مكسويل: 445

جيمس واتسون: 17، 81، 236

جين الانتساخ العكسي: 12، 96، 106، 144، 145، 148

جين إنزيم التيلوميراز: 12، 106، 140، 291، 399

جين البروتين الورمي: 84، 130، 205، 282، 291

جين التليف الكيسي: 12، 28، 106، 124، 126،  
168، 244، 252، 282

الجين السائد: 105، 107، 118، 149، 168

الجين الصاغر: 107، 129، 149، 168

جين فقر الدم المنجلي: 106، 108، 116، 211،  
270، 442، 458، 460، 482

جين الميقاتية الخلوية: 106، 140

جين الهيموغلوبين: 12، 106، 107، 108، 109،  
110، 111، 112، 113، 114، 116،  
118، 168، 270، 409، 442، 458، 461

الجين P53: 12، 106، 130، 133، 152، 153،  
197، 205، 271، 282، 286، 302،  
399، 439

جينات الاستموات الخلوي: 106، 130، 136

الجينات الأنانية: 106، 206

الجينات التقليدية: 12، 32، 101، 118، 168،  
169، 186، 188، 191، 201، 251،  
254، 256، 258، 262، 287، 288،  
355، 356، 408، 436، 437، 442،  
443، 444، 445، 482، 483

الجينات ذات التوجيه المتعدد: 105، 189

جينات الزمر الدموية: 12، 106، 149

جينات سرطان الثدي: 107، 136، 205، 455

الجينات غير التقليدية: 12، 32، 167، 169، 258،  
356، 443





داء الزايمر: 12، 107، 153، 154، 161، 162،  
164، 165، 449

داء السكري: 35، 70، 84، 98، 131، 148، 165،  
193، 204، 212، 303، 306، 326،  
328، 332، 341، 361، 364، 369،  
374، 376، 412، 414، 416، 417،  
421، 424

داء هنتنغتن: 12، 106، 118، 119، 120، 124،  
129، 135، 142، 168، 220، 270،  
282، 308

الداروينية: 15، 17، 251، 288، 370، 371،  
435، 436، 437، 438، 440، 442،  
443، 445، 447، 450، 457، 458،  
459، 483

دبليو يوهانسن: 21، 252  
درجة حرارة بلانك: 57  
دم الحبل السري: 364، 372، 392، 393، 422،  
426، 427، 453

الدودة الخيطية: 47، 84، 181، 240  
الدودة المدورة: 83، 84، 179، 182، 240، 355،  
469

الدورة الخلوية: 23، 26، 77، 89، 115، 126،  
130، 131، 132، 140، 194، 286،  
291، 292، 303، 324، 329، 351،  
390، 396، 397، 400، 403، 404،  
405، 411، 443، 452، 461

الدوس هكسلي: 315  
دولي بارتون: 17، 311، 312، 314، 316، 323،  
334، 335، 353، 359، 360، 363،  
369، 373، 374، 413، 429

ديفيد بالتي مور: 145  
ديميتري مندليف: 464

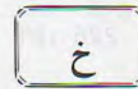
حقوق الإنسان: 450

حقيقيات النوى: 36، 38، 82، 87، 127، 131،  
142، 174، 176، 183، 195، 228،  
285، 337، 438

حلزون (واتسون - كريك): 25، 26، 46، 75، 77،  
81، 147، 171، 182، 222، 233، 236،  
247، 248، 259، 260

الحلزونية البوابية: 40

الحواس: 259، 380، 394



خرف: 119، 162، 165، 449

الخلايا الجذعية البالغة: 15، 204، 336، 341،  
351، 356، 361، 362، 364، 372،  
373، 377، 378، 380، 385، 386،  
388، 389، 392، 395، 397، 409،  
417، 422، 423، 424، 425، 426، 427

الخلايا الجذعية الجنينية: 395، 413، 419

الخلايا المستموتة: 132، 136، 303، 372، 374،  
375، 380، 383، 389، 422

الخلايا المُطعمية: 351، 382، 383، 414، 417

خلايا هيل: 142، 143

الخميرة الجعوية: 42، 83، 87، 208

الخيبرات: 15، 413، 418، 419، 420، 421، 427



داء باركنسون: 131، 303، 326، 332، 341،  
361، 364، 369، 374، 376، 389،  
392، 414، 416، 421، 424، 427





ز

الزائفة المتألقة: 39

الزمر الدموية: 12، 106، 149، 150

الزواحف: 327، 411

س

السائل السلوي: 364، 417، 422، 426، 427، 453

ستانلي كوهين: 17، 81، 226

ستانلي ميلر: 67

ستم سل إنكور بوريشن: 420

الستيرويدات: 307

ستيفن هوكينغ: 445، 446

ستيوارت نيومان: 419

سرطان الثدي: 12، 107، 136، 152، 153، 205،

297، 298، 301، 309، 423، 455

سرطان الدم: 40، 134، 136، 152، 153، 205،

212، 282، 293، 296، 297، 303،

353، 369، 386، 395، 421، 423

سرطان عنق الرحم: 134، 143، 264، 456

سرطان المبيض: 205، 362، 364، 380

سرعة الضوء: 18، 60، 223، 283، 431، 466، 482،

سكتة دماغية: 362، 364، 380

سلالة بشرية: 188

سن الإياس: 320، 340

سنغافورة: 425

السويد: 162، 258، 425، 467

السيد المسيح: 358

ذ

ذباب الفاكهة: 47، 83، 84، 182، 187، 215،

240، 244، 436، 438، 440، 458، 469

الذكاء: 78، 102، 104، 105، 154، 188، 189،

213، 360، 453، 472، 483

ر

رأس المال: 15، 17، 18، 81، 103، 104، 137،

138، 140، 169، 221، 242، 331،

353، 366، 370، 374، 383، 385،

413، 415، 417، 424، 425، 426،

427، 429، 430، 451، 452، 453،

483، 457

الرموز الهستوني: 13، 32، 78، 191، 192، 198،

201، 206، 251، 287، 366، 444، 483

الرحلان الكهربائي: 91، 93، 94، 111، 112،

207، 279، 280

الركام الكمومي: 51

روزاليند فرانكلين: 17، 81، 236، 431

روزانا ديلا كورت: 320

الريبوزيم: 28، 44، 45، 69، 71، 74، 76، 102،

171، 172، 173، 174، 185، 221،

252، 253، 259، 260، 262، 445

ريتشارد نيكسون: 169، 456

الريتنيويات: 307

رينيه ديكارت: 219، 258، 467

الرئيسات: 29، 30، 193، 365، 405، 421



الصفائح الشوانية بيتا : 162  
صلابة DNA : 17، 25، 35، 75، 77، 232، 236،  
429

الصلصال: 69، 70، 71، 76، 232

صندوق باندورا: 312، 455

الصين: 85، 333، 425، 426

### ض

الضغط الانتقائي: 150، 151، 152

الضغط التطوري: 117، 119، 123، 152، 220،  
437، 471

الضفدع المذب (السلمندر): 374، 411، 412، 424

### ط

الطاعون: 153

طاقة غيس: 127

الطاقة المعتمدة: 61، 62، 105، 251، 463، 464،  
483

طالبان: 320

الطب التخلقي: 15، 336، 341، 369، 421، 422،  
423، 427

طريقة الثمانية البوذية: 56

طفرات النقطة الساخنة: 115، 458

الطفرات النقطية: 114، 129، 164، 270، 272،  
290، 442

الطفرة المنشئة: 108، 114، 115، 129، 152،  
270، 458، 459، 460، 461

طول بلانك: 57، 62، 283

سيرورة التخلق: 393، 422

سيفيرينو أنتينوري: 316، 319، 320، 321، 323،  
324، 325، 374

### ش

شحنة الإلكترون: 56، 223، 283، 436، 466

الشركات الدوائية: 84، 311، 451

شركة التقانة الحيوية: 455

شركة جيرون: 414، 426

شركة كلوند: 318

شركة ميرياد: 455

الشوش: 51، 57، 60، 232

الشيمبانزي: 18، 31، 48، 82، 215، 222، 256،  
365، 419، 420، 447، 448، 449

461، 467، 468، 469

### ص

الصبغيات: 18، 22، 23، 72، 82، 85، 87، 88،

89، 97، 102، 105، 106، 131، 140،

141، 142، 143، 144، 146، 160،

187، 188، 191، 193، 194، 195،

201، 204، 207، 209، 213، 214،

221، 223، 228، 240، 243، 245،

246، 262، 270، 271، 272، 302،

328، 338، 339، 344، 345، 346،

347، 351، 353، 354، 355، 357،

366، 367، 381، 401، 402، 403،

404، 415، 440، 443، 454، 457، 467،

الصفات المكتسبة: 13، 18، 215، 216، 220،

436، 442، 458





ف

الفاتيكان: 319، 320، 321، 432

الفايكنج: 153

فرانسيس غالتون: 450

فرانسيس كريك: 17، 236

فردريك سانكر: 92

فرنسيسكو ريدي: 432

الفطرية السكرية الجعوية: 193، 207، 208

فقاعة الانتساخ: 75

فون نومان: 77، 102، 167، 219، 259

فيروس أبشتاين - بار: 293

فيروس التهاب الكبد B: 300

فيروس الحلاّ البسيط: 273، 275، 280، 281

فيروس عوز المناعة البشري: 96، 142، 144، 145،

148، 149، 265، 269، 276، 278،

279، 280، 453

فيروس فسيفساء التبغ: 96، 144

فيروس الورم الحليمي: 133، 264، 457

الفيروسات المغايرة: 76، 96، 97، 98، 142،

144، 145، 177، 179، 206، 251،

262، 263، 278، 281، 356

ق

قانون الخلال وانعزالها: 168

قانون مندل: 47، 168، 169، 182، 211، 251،

370، 440

القرينة الاستساخية: 15، 413

ظ

ظاهرة التضاد التوازي: 26، 87، 234

ظاهرة التنسخ: 76

ظاهرة قاتل أو اهرب: 154، 220

ع

العبودية: 450، 456

العرقية: 315، 450

العصر الكميري: 438، 439

العصوية ممبعة النشاء: 86

العُصية: 395

العقاقير المنبه للإباضة: 361، 362، 380

العقيدة العلمية: 15، 17، 430، 431، 432، 435،

440، 445، 457

عوامل الانتساخ: 193، 195، 197، 200، 255،

262، 282، 286، 291، 305، 306،

307، 309، 354، 395، 407، 423

العوز المناعي: 128، 268، 414، 417، 420، 424

العوز المناعي المتضام الوخيم: 128

العولمة: 162، 353، 430

غ

غاليليو غاليلي: 432

الغدد الملحقة: 394

الغليون: 55

غوتفريد لايبنتز: 77، 219، 258، 446، 466، 467

غيل مان: 56، 464



- قشرة الدماغ المستحدثة: 48، 119، 256، 374، 468، 469
- القصور الكلوي: 361، 380
- القناة الهضمية: 394
- القوة النووية الشديدة: 55
- القوة النووية الضعيفة: 55، 460
- القوى التكافؤية واللاتكافؤية: 152، 220، 223، 435، 450، 460، 461، 463، 466، 482، 467
- القوى الطبيعية الأربع: 18، 51، 55، 57، 61، 167، 220، 223، 256، 435، 460، 482، 466، 463، 461
- ك
- كاترينا فيرساشي: 321
- كارل لاندشتاينر: 149
- كايت كامبل: 17، 452
- الكحول: 69، 154، 164، 207، 459
- الكرب: 24، 25، 26، 42، 65، 69، 70، 74، 75، 77، 92، 93، 96، 110، 134، 154، 159، 185، 193، 197، 203، 208، 212، 220، 231، 234، 235، 240، 247، 259، 260، 289، 307، 319، 336، 339، 356، 360، 392، 482، 460، 459، 439، 438، 409، 399
- الكروماتوغرافيا التآلفية: 96
- الكروماتين الحقيقي: 18، 23، 89، 195، 244، 396
- الكروماتين الغيري: 23، 89، 244، 396
- الكروماتين المرزوم: 195
- الكريات الحمر: 107، 108، 114، 115، 150، 211، 243، 375، 387، 409، 458، 461، 460، 459
- كريغ فتر: 95
- الكلبة ميسي: 334
- كلود فوريلهون: 313، 316، 317
- كلوديوس بطليموس: 431
- كندا: 85، 316، 421
- الكنيسة الكاثوليكية: 320
- الكهرطيسية: 18، 51، 55، 61، 431، 435، 460
- الكوارك: 55، 56، 57، 58، 59، 61، 152، 223، 463، 464
- الكودون: 73، 102، 103، 174، 222، 254
- كوريا الجنوبية: 325، 328، 329، 333، 381، 425
- الكوزمولوجيا: 369
- الكولسترولمية العائلي: 160، 164
- الكوندريات: 63، 65، 123، 127، 136، 137، 153، 228، 230، 323، 336، 339، 410، 366
- الكيسة الأريمية: 246، 277، 312، 326، 328، 329، 330، 331، 332، 335، 342، 343، 344، 347، 356، 360، 364، 371، 377، 378، 379، 380، 381، 394، 395، 396، 414، 415، 416، 417، 421، 429
- ل
- لازارو سبالانزاني: 432
- اللافقاريات: 376، 438
- اللاماركية: 458
- الزواج المخاطي: 28، 124، 125





- اللقاح الجيني: 169، 457
- المفاويات البائية: 128، 268، 270، 409
- المفاويات التائية: 128، 136، 153، 268، 292، 416، 409، 305، 295
- اللورد رايليت: 447
- لوي باستور: 397، 432، 485
- الليبتون: 55، 57، 464
- الليوزوم: 35، 262، 281، 284، 308
- الليزر: 91، 94، 269، 276، 280، 303، 321
- المادة السوداء الباردة: 61، 62، 105، 251، 463، 483
- المادة اللاحية: 37، 61
- المادة المضادة: 61
- مارك وستهوزن: 334
- ماكس بلانك: 356
- ماكس ديلبروك: 168، 431
- ماكينة آلان تورينغ: 77، 101، 167، 219، 258، 259
- ماكينة تركيب البروتين: 77، 174، 176، 177، 183
- ماكينة التنسخ: 11، 76، 77، 167، 258، 259
- المبدأ البشري: 16، 17، 223، 273، 328، 350
- مبدأ التتامية: 17، 234
- المتصورة المنجلية: 107، 114، 117، 211، 458
- متغاير الزيجوت: 107، 108، 112، 114، 115، 458، 270
- المتفطرة السلية: 38
- متلازمة داون: 89، 102
- متلازمة ليش - نيهان: 12، 129، 130، 469، 471
- متلازمة ولف - هيرشورن: 119
- متمائلي الزيجوت: 107، 108، 111، 114، 116، 119، 125، 160، 164، 165، 211، 277، 458، 459، 460، 461
- المجلس الاستشاري الأخلاقي: 326، 360، 361، 363، 364
- المجموعة الشمس: 27، 51، 54، 250
- المحرك الدوراني: 42، 44، 65، 127، 128، 226، 232، 231، 227
- المحكمة العليا الكندية: 454
- المحول الربيعي: 12، 31، 32، 73، 76، 78، 144، 170، 171، 177، 185، 186، 188، 189، 191، 201، 221، 251، 262، 356، 407، 445، 480، 481
- مدرسة أثينا: 432، 451، 464
- المرأة المسلسلة: 418
- مرض تي - ساكس: 321
- مساعد فروند التام: 424
- المستدمية حالة الدم: 86
- المستدمية المصرية: 86
- المستدمية النزلية: 40، 83، 86
- المستقبلات الهرمونية النووية: 306
- المصادفة: 57، 446
- المعالجة الجينية: 13، 169، 187، 225، 238، 239، 248، 249، 250، 255، 259، 262، 263، 264، 265، 268، 269، 270، 273، 274، 276، 277، 279، 280، 281، 282، 284، 288، 290، 304، 306، 307، 308، 309، 311، 425، 453، 476، 481، 482







- الترينو: 463، 251، 105، 61، 59، 58، 57، 56، 438
- معائيات الجوف: 438
- النخر الخلوي: 380، 140، 139
- معهد روزلين: 334، 323
- النزلة الوافدة: 419، 277، 96، 36
- معهد ماساتشوستس للتقانة: 456
- النزلة الوافدة الإسبانية: 419، 36
- المُعيدة: 395، 394، 379، 378، 377، 343
- النزلة الوافدة الطيري: 419
- المغولية: 271، 102، 89
- نسخ الجينات: 185، 180، 167، 116، 82، 30، 419
- المفطورة التناسلية: 38، 35
- الملاريا: 453، 361، 211، 117، 114، 107
- 460، 458
- ملتون ويكسلر: 118
- ملكية الاكتشاف: 451
- النسيج الشحمي: 373، 372، 364، 362، 361
- المملكة المتحدة: 425، 361
- 422، 394، 392، 388، 386، 377
- المنذلية: 436، 371، 288، 251، 182، 17
- 453، 427، 426
- 445، 443، 442، 441، 440، 437
- نشوء الحياة: 223، 172، 167، 66، 51، 18، 11
- 483، 457
- 482، 466، 463، 447، 262
- المنظومة الشمسية: 250، 62، 54
- نشوء القرودة: 471، 222، 18
- الموت المؤدي إلى التشكل: 133
- نشوء المادة: 51، 11
- موريس ويليكتر: 17
- نظرية التطور الموجه: 124، 77، 76، 51، 18، 11
- موزارت: 356
- 447، 430، 223، 222، 220، 151
- ميزون: 56
- 467، 463، 450
- الميكانيك الكوانتي: 464
- نظرية مركزية الأرض: 432، 431
- مينوتور: 315، 314، 313
- النقل النووي: 415، 353، 335، 332، 331، 312
- 417
- نقي العظم: 375، 369، 364، 361، 268، 108
- نانسي ويكسلر: 118
- 421، 392، 388، 387، 386، 384
- نبات العربية: 215، 182، 181، 179، 82، 47
- 461، 458، 442، 441، 440، 436
- 461، 453، 423، 422
- النمط الجيني: 76، 69، 31، 28، 22، 21، 11
- نبتون: 418، 313، 54
- 419، 258، 252، 236، 222، 221
- النبد الفائق التحليلي: 254
- 482، 457، 441، 429





204، 205، 206، 208، 209، 212،  
213، 215، 216، 242، 251، 289،  
323، 336، 356، 394، 395، 407،  
436، 437، 445، 468، 471، 472،  
481، 483

وحيدات الخلية: 76، 82، 97، 140، 142، 144،  
221، 231، 232، 438

الودانة: 115

ودي جوثري: 118

وراثة الصفات المكتسبة: 13، 18، 215، 458

ورم بيركت: 270، 271

ورم القولون: 309

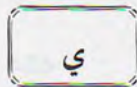
ورن برغر: 454

ورنر أربور: 17، 82، 238

الولايات المتحدة الأمريكية: 269، 327، 392، 414،  
420، 426، 454، 460، 485

ولتر فليمغ: 106

وو - سك هوانغ: 312، 328، 329، 332، 346،  
416



اليابان: 41، 85

يوتوبيا: 314

اليوجينية: 14، 314، 315، 353، 450

يوحنا المعمدان: 358

اليونان: 21، 56، 85، 118، 136، 156، 252،  
312، 313، 315، 318، 337، 338

418، 421، 432، 433، 434، 451

يوهانس كبلر: 432

النمط الظاهري: 11، 21، 22، 28، 31، 32، 34،  
69، 70، 76، 84، 85، 101، 103،  
104، 108، 111، 154، 167، 170،  
182، 185، 188، 198، 201، 202،  
205، 206، 251، 252، 256، 258،  
328، 356، 374، 393، 437، 457

نيكاراغوا: 443

نيكولاس كوبرنيكوس: 431

نيلز بور: 17، 234



هاميلتون سميث: 17، 82، 126، 238

هانز شيمان: 419

الهديات: 76، 140، 144، 171، 221، 262، 438

هربرت بوير: 17، 81، 226

هندسة النسج: 14، 304

هندسة هرمون النمو: 451، 452

الهندسة الوراثية: 225، 262، 429، 454

هنري بوانكاريه: 466

هنريتا لاكس: 142، 143، 144

هولندا: 458

هوميروس: 318، 432، 433، 434



واسمات الخلايا السرطانية: 13، 291، 395

واسمات ما بعد الجينات: 11، 13، 17، 18، 31،  
32، 34، 78، 79، 102، 103، 169

177، 188، 191، 192، 198، 201



## هاني خليل رزق (السيرة الذاتية المختصرة)

- سوري الجنسية، نال درجة الإجازة في العلوم الطبيعية من الجامعة السورية (جامعة دمشق حالياً) في عام 1956، بتقدير جيد جداً، وكان ترتيبه الثاني.
- حصل موفداً على درجة الماجستير في علم الجنين من جامعة أيوا الولايات (أيمز، أيوا، الولايات المتحدة الأمريكية) في عام 1962.
- حصل على درجة دكتوراه الفلسفة في البيولوجيا من جامعة فيرجينيا (تشارلوتزفيل، فيرجينيا، الولايات المتحدة الأمريكية) في عام 1964.
- انتخب عضواً في الجمعيات "فاي كبا فاي" (فاي بيتا كبا) للنفوق الأكاديمي، وفي "سيگما زاي"، و "فاي سيگما" للتميز في البحث العلمي؛ وكلها في الولايات المتحدة الأمريكية.
- عمل كأستاذ لعلم الجنين في كلية العلوم بجامعة دمشق منذ عام 1964 وحتى عام 2003.
- عمل كباحث زائر في كلية الطب بجامعة لوي باستور، وفي معهد البيولوجيا الجزيئية والخلوية بستراسبورغ (فرنسة) مدة ثلاث سنوات (1970 - 1972، و 1992 - 1993).
- نشر في مجلات علمية عالمية مرموقة، وباللغتين الإنكليزية والفرنسية، العديد من الأبحاث العلمية. كما أنجز عدداً من المشاريع العلمية الخاصة في كل من الكيمياء الحيوية وعلم المناعة والبيولوجيا الجزيئية.
- عزل، بالتعاون مع الدكتورة ليلي مسوح، بروتيناً حيوانياً المنشأ، لم يكن يعرف سابقاً، ذا قدرة على التثام الجروح، كتلته الجزيئية النسبية (Mr.) 14 كيلو دالتون. وتجري حالياً (بالتعاون مع باحثين آخرين) سلسلة حموضه الأمينية، وتعرف الجين الذي يرمزه. ويؤمل، بعد تسجيل حق الملكية، تحضير البروتين بالهندسة الجينية للاستعمال الدوائي.
- أسهم وشارك في عدد كبير من المؤتمرات العلمية الدولية.
- يعمل حالياً كمنسق علمي وإداري لأعمال "مجموعة نظم العلوم والتكنولوجيا"؛ مقرها دمشق، ص.ب. 33299، هاتف 34 60 334.
- نشر أربعة كتب جامعية في علم الجنين وعلم المناعة والبيولوجيا الخلوية.
- أسهم في تأليف كتاب "الاستنساخ: جدل العلم والدين والأخلاق"؛ 1997 وكان المشرف العلمي، وكتاب "الإيمان والتقدم العلمي"، 2000؛ وكتاب "موجز تاريخ الكون: من الانفجار الأعظم إلى الاستنساخ البشري" عام 2003؛ وكلها من منشورات دار الفكر بدمشق.
- نال كتابه الأخير: "موجز تاريخ الكون: من الانفجار الأعظم إلى الاستنساخ البشري" جائزة معرض مؤسسة الكويت للتقدم العلمي للعام 2004 كأفضل كتاب علمي مؤلف باللغة العربية.



## المستخلص

لقد عمد المؤلف في هذا الكتاب "الجينوم البشري وأخلاقياته: جينات النوع البشري وجينات الفرد البشري" إلى إضافة براهين جديدة على نظريته: "التطور الجزيئي الموجه ذو المعنى"، التي كرس لها كتابه الموسوم بالعنوان: "موجز تاريخ الكون، من الانفجار الأعظم إلى الاستنساخ البشري" (دار الفكر، دمشق، 2003). وتذكيراً بهذه النظرية، فإن الكون بمادته الملموسة اللاحية والحية - 4 في المئة تقريباً - وبمادته السواء الباردة - 26 في المئة - وبطاقته المعتمدة - 70 في المئة - أي بمتصلة مكانه - زمانه ذات الأحد عشر بعداً؛ تُخلق بحدث الانفجار الأعظم. وولدت، من خلال هذا الحدث، القوى الطبيعية الأربع (إرادة الله؛ الخالدة في متصلة المكان - الزمن). لقد وجهت هذه القوى - التي استولدت القوى أو الروابط التكافؤية واللاتكافؤية - العلاقة بين أنواع المادتين الحية واللاحية من خلال ألفة الرابطة ligand للمستقبل receptor؛ مُعبّراً عن هذه الألفة بثابتة الترابط association constant (Ka) (مثال ذلك ألفة الجين السوي كرابطة في متخالف الزيجوت في مرضى فقر الدم المنجلي مثلاً إلى إنزيم بوليميراز RNA كمستقل؛ مقارنة بألفة هذا المستقبل للجين المعيب)؛ وجهت هذه القوى إذاً التطور من الأبسط إلى الأعقد في ما يتعلق بالبنية، ومن الأقل إلى الأكثر أداءً وكفاية في ما يتعلق بالوظيفة، ليأتي هذا التطور على شكل تطور ذي معنى؛ يؤدي إلى نشوء حياة ذكية؛ يتوجها خلق الإنسان (خليفة الله في الأرض). كما أن تلاؤم الثوابت الطبيعية (الثقالة وسرعة الضوء وثابتة بلانك Planck constant وكتل وشحن الجسيمات الأولية)، التي تقوم على أسسها قوانين العلم؛ إن تلاؤم هذه الثوابت الطبيعية مع بعضها البعض تلاؤماً غاية في الدقة والأناقة هو خير برهان على خلق الكون على الشكل الذي نراه ونرصده. ولولا دقة هذا التلاؤم وأناقته لما كان الكون على الشكل الذي هو عليه. وليس التطور سوى السباق المستمر لتفاعلات رابطة - مستقبل للفوز بأعلى ثابتة ترابط (Ka) ممكنة.

ويصيغ المؤلف في هذا الكتاب، بعد أن يعرض لموضوع الجينوم البشري ببعض التفصيل، ويناقش موضوعات المعالجة الجينية والاستنساخ البشري والخلايا الجذعية؛ يصيغ إذاً نظرية جديدة ثانية، تفسر الفروق بين أفراد النوع الواحد عامة، وبين أفراد النوع البشري على وجه التخصيص. فالجينات البشرية (ويقدر عددها حالياً بما يقرب من 23 688 جيناً، وينزع هذا التقدير إلى بعض التناقص)، تشكل أقل من 1.5 في المئة فقط من كمية DNA الإنسان، وتمثل النمط الجيني genotype أو الإكسونات، وهي مسؤولة عن كل ما هو أساسي وعام في جسم النوع البشري: بدءاً من مخطط الجسم وتناظره الجانبي وقطبيته وأعضائه وكل بنية من بنائه؛ حتى تركيز الغلوكوز العام في الدم مثلاً. إن هذه الجينات - وتعرف بالجينات التقليدية - تُرمّز (تُكوّد) النمط الشكلي phenotype (أي البروتينات،



حصان الشغل أو البيولوجيا)، الذي يوجد في كل فرد من أفراد النوع البشري. أمّا طول القامة وقسمات الوجه، وحجوم أعضاء الجسم البشري (الدماغ والقلب والكبد والكلى، وهلمّ جرّاً)، وأداء هذه الأعضاء وظائفها؛ حتى المستوى الدقيق لتركيز الغلوكوز في الدم؛ والذكاء، وهلمّ جرّاً؛ خلال تختلف من فرد لآخر مُرمّزة (مكوّدة) إما داخل DNA ولكن خارج الجينات التقليدية (أي في ما يقابل المادة السوداء الباردة والطاقة المعتمدة؛ تشبيهاً ببنية الكون)؛ أي في الإنترونات و DNA بين الجينات التقليدية [جينات RNA الصّغرى غير المرمزة للبروتينات - أي التي لا تحتوي على إكسونات؛ بما في ذلك RNA الاعتراضي (snRNAi) - وما يعرف بالجينات "الكاذبة"، وتعدد الاشكال الناتج عن تغير نكليوتيد واحد single nucleotide polymorphisms (SNP)، ومكررات السوائل الصّغرى microsatellites (يبلغ طول الواحد منها ما بين 4 و 6 نكليوتيدات)، وتسلسلات أليو Alu (يبلغ طول الواحد منها ما بين 300 و 400 نكليوتيد)، وتنوعات عدد النسخ copy number variants (CNV) (التي تشكل ما يقرب من 12 في المئة من الجينوم؛ وتوجد في بعض الأفراد، وغائبة في البعض الآخر)]. أو أن هذه الخلال موجودة خارج DNA، وتعرف عندئذ بالواسمات ما بعد الجينات epigenetic marks؛ ونعني بذلك الراموز (الكود) الهستوني، وأستلة هذه الهستونات وفسفرتها وتمثيلها، وتمثيل DNA، وفاعلية الترنسبوزنات، والمحولات الريبية، وعوامل تأثير البيئة. إن هذه البنى وهذه التغيرات الكيميائية - بالإضافة إلى التعابر الصبغي crossing-over والإخصاب العشوائي - تختلف في النوع البشري بين فرد وآخر، ومسؤولة عن الفروق البنيوية والوظيفية التي تميز كل إنسان عن إنسان آخر، وتباين حتى بين الإخوة والأخوات ضمن أفراد العائلة الواحدة. إنها تعمل كمفاتيح الراديو في اختيار الموجه، وفي ضبط نعومة الصوت وشدته.

ثم يعرض المؤلف إلى أهمية كل من DNA الذي هو مجرد آلة للتنسخ، والبروتينات (حصان الشغل)، التي تشكل بنى الجسم وتنجز وظائفه. ويقيم الدليل على أن RNA هو سيد البيولوجيا. وأخيراً، يناقش المؤلف الصدوع الموجودة في صيغ paradigms علمية معينة؛ اعتبرت وتعتبر نظريات مسلماً بها؛ لا يأتيها الباطل من أي جانب من جوانبها. ويورد مثالين مهمين على هذه النماذج العلمية: المندلية في تفسير توريث الخلال، والداروينية الجديدة في تفسير الفروق بين الأنواع. كما يعرض المؤلف إلى الأزمة التي تمر بها البيولوجيا المعاصرة، ممثلة في تبعية البحث العلمي لرأس المال التجاري، وفي العيوب الموجودة في المندلية والداروينية الحديثة. ويُنهي المؤلف الكتاب في مناقشة كيف أن نشوء الجينوم البشري؛ شأنه شأن نشوء الكون؛ قابل تماماً للإدراك، وغير عصي أبداً على الفهم؛ يصارع باستمرار ضد الأنثروبية.



## Summary

In this book, the author presents further evidence consolidating his theory of **“Meaningfully Oriented Molecular Evolution”**, which was fully discussed in his book *“A Brief History of the Universe: From the Big Bang to Cloning”*, Dar Al-Fikr, Damascus, Syria (2003). According to this theory, our Universe (consisting of everyday matter of about 4 percent, of black cold matter of 26 percent and of dark energy of 70 percent) has been created by the Big Bang about  $13.7 \times 10^9$  years ago, and within the first second the four natural forces were born. Immortal in the space-time continuum, these forces gave rise to the covalent and non-covalent forces or bonds.

This System of forces governs continuously the relationships between nonliving and living matters through the affinity of ligand – receptor reactions expressed by the value of their association constants ( $K_a$ ) (e.g., in living matter, the higher  $K_a$  of the normal gene of sickle cell anemia as a ligand to RNA polymerase as a receptor compared in heterozygous individuals to mutated gene). Therefore, the evolution of everyday matter – nonliving as well as living – was guided by these driving forces from the simplest form to the most complicated structure, and from the most primitive function and low throughput to the most efficient ones, culminating in the development of intelligent life and the creation of humankind as the expression of the Creator’s will on earth. Furthermore, the finely and elegantly adjusted values of natural constants (i.e., gravity, velocity of light, the



Planck constant and the masses and charges of elementary particles, e.g., quarks, proton, electron and so forth), on which the laws of science are founded, are a compelling evidence of the structure of our Universe as we are found in it and as the way we see it. Without this adjustment our Universe will never be the way it is.

After discussing in some details few well known disease-causing genes, along with some hot issues in biomedicine accompanying the Human Genome Project (i.e., gene therapy, human cloning and stem cells), **the author introduces a novel theory explaining the causes behind the difference in traits between individuals.** According to this theory, the traditional genes (some 23 688 genes in the human), or exons which code for some 200 to 300 thousand proteins, are found in all human beings. These classical genes are responsible for the plan of the body, its polarity, lateral symmetry (the homeogenes), the development of cells, tissues, organs, apparatus and synthesis of enzymes of intermediary metabolism, and so forth, found in all humankind; whereas the traits which differentiate one individual from another (i.e., the height of the body, the profile and feature of the face, the sizes and outputs of different organs, the levels and activities of house-keeping and intermediary metabolism enzymes, and so on) are the work of noncoding DNA [i.e., introns, micro RNA genes, small nuclear interfering RNA – snRNAi – genes and “pseudogenes”, as well as single nucleotide polymorphism (SNP), microsatellites (4-6 nucleotide sequences), Alu sequences (300-400 nucleotides each) and copy number variants (CNV) which form about 12% of some genomes]. On the other hand, this noncoding



DNA works hand in hand – in making every individual distinct from any other individual – with none DNA elements and chemical changes known as **epigenetic marks (i.e., the histon code, histon acetylation, methylation, phosphorylation and ubiquitination, DNA methylation, transposons activity and riboswitches).**

These noncoding DNA elements and epigenetic marks, along with the effects of environment, work as the radio's keys in indentifying wavelength, fineness, tonality and volume of the traditional axons or aminoacid-coding *Homo sapiens's* genes. Every individual on the planet has his/her own personal set of these elements and marks. Although crossing – over and random fertilization play certain roles in distinguishing peoples from each other, the main and essential key players remain the aforementioned elements and marks coupled to the possible effects of environment.

The author argues hereafter **how DNA (the genotype) is a mere replicating machine** which could, under the effects of environmental factors, tolerate minor structural changes (mutations) without affecting its ability to replicate. As everyone knows, **biology is proteins, or protein is the workhorse** of life, embodying both structure and function (the phenotype). Building on some basic principles, the author theorizes that **RNA is indeed the master of life** which gave rise to both proteins and DNA. The author then moves to discuss flaws in some scientific paradigms looked at as a sacred and *ipso facto* untouchable principles of biology. **He cites mendelism and neodarwinism as examples of such paradigms.**





www.iqra.ahlamontada.com

للكتب ( كوردى , عربي , فارسي )

## "The Human Genome and its Ethies"

"Genes for All Human Beings and Genes for Every Human Being"

Hani K. Rizk

(Ph.D.Biology, University of Virginia Charlottesville, Virginia, U.S.A)

ما الذي يجعل أفراد النوع البشري كلهم يرثون الوجه نفسه، وكذلك الأجهزة والأعضاء والأطراف (وهلمَّ جرّاً) ذاتها؟ ما هي الجينات والواسمات بعد الجينات التي تجعل كل فرد بشري مختلفاً عن أي فرد بشري آخر: سمات الوجه، وشكل القامة، وحجوم الأجهزة والأعضاء، وحاصل الذكاء، ومعدل استقلاب الجسم، والمستوى الدقيق لتراكيز الإنزيمات والهرمونات، وكل التراكيز الصغرية الأخرى لجميع مواد وسط جسمه الداخلي؟ ما الذي يجعل هذه الجينات وهذه الواسمات شخصية؛ خاصة بهذا الفرد البشري دون غيره؛ حتى دون إخوته وأخواته؟ إن هذا الكتاب يجب على هذين السؤالين.

بالإضافة إلى "نظرية التطور الجزيئي الموجه ذي المعنى"، التي صاغها المؤلف في كتابه "موجز تاريخ الكون؛ من الانفجار الأعظم إلى الاستنساخ البشري"، فإن الأستاذ الدكتور هاني رزق يعرض في هذا الكتاب نظرية أخرى جديدة كلياً؛ تفسر لماذا يتشارك الناس الأسوياء كلهم - أينما كانوا - البنى الأساسية ذاتها، ويتباينون تبايناً شخصياً في ما يتعلق بالخلل كلها التي تميز الأفراد بعضهم عن بعض. كما يعالج المؤلف الموضوعات الساخنة في البيولوجيا والطب، أي المعالجة الجينية، والاستنساخ البشري، والخلايا الجذعية. وأخيراً، يعرض إلى أزمة البيولوجيا المعاصرة، ويجب على التساؤل: هل أن أسباب وجود الجينوم البشري، ومن ثم أسباب وجود الكون، قابلة للإدراك؟

فارت  
www.furat.com  
موقع عربي للنقد الأدبي والبرامج الإلكترونية

SRQUR ALWANI 2007

ISBN 1-59239-645-3



9 781592 396450